

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **08-257111**

(43)Date of publication of application : **08.10.1996**

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

A61L 31/00

(21)Application number : **08-058139**

(71)Applicant : **COLLAGN CORP**

(22)Date of filing : **14.03.1996**

(72)Inventor : **YEUNG JEFFREY E**

CHU GEORGE H

DELUSTRO FRANK A

RHEE WOONZA M

(30)Priority

Priority number : **95 403360** Priority date : **14.03.1995** Priority country : **US**

(54) **ANTI-ADHESION FILM AND COMPOSITION FOR MEDICAL USE**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prevent formation of adhesion by making an anti-adhesive composition containing a substrate material and an anti-adhesive binder.

SOLUTION: An adhesive composition used for formation of an anti-adhesion film is made by mixing a substrate material containing collagen and an anti- adhesive binder (binder). It is preferable that the binder contains at least one tissue-selective functional group and at least one substrate-reactive functional group. Furthermore, it is preferable that the tissue-selective group is sulfhydryl- selective functional group. The binder contains a polyethylene glycol derivative. The anti-adhesive film has at least one layer of the substrate that is covalently bonded to a receiving tissue of a patient, which is formed by chemical reaction of the substrate and the receiving tissue by the anti-adhesive binder.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 11.03.2003

[Date of sending the examiner's decision of
rejection] 17.06.2004

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2004-19072

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 15.09.2004

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-257111

(43) 公開日 平成8年(1996)10月8日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	P I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00			A 6 1 L 27/00	V
31/00			31/00	

審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願平8-58139	(71) 出願人	591223079 コラーゲン・コーポレーション COLLAGEN CORPORATION
(22) 出願日	平成8年(1996)3月14日		
(31) 優先権主張番号	08/403, 360		
(32) 優先日	1995年3月14日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ジェフリー イー. イエン アメリカ合衆国 カリフォルニア 95127, サン ホセ, ノース ホワイト ロード 834
		(74) 代理人	弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用途のための抗癒着性フィルムおよび組成物

(57) 【要約】

【課題】癒着の形成を防止する組成物および方法を提供すること

【解決手段】(i)基質物質；および(ii)抗癒着性結合剤を含有する、受容組織の治療用の抗癒着性組成物。

(2) 特開平8-257111

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の(i)および(ii)を含有する、受容組織の治療用の抗癌着性組成物；

(i)基質物質；および(ii)抗癌着性結合剤。

【請求項2】 前記結合剤が、

(i)少なくとも1種の組織反応性官能基；および(ii)少なくとも1種の基質反応性官能基を含有する、請求項1に記載の抗癌着性組成物。

【請求項3】 前記結合剤が、

(i)少なくとも1種の組織選択性官能基；および(ii)少なくとも1種の基質反応性官能基を含有する、請求項1に記載の抗癌着性組成物。

【請求項4】 前記基質物質が、コラーゲンを含有する、請求項2または3に記載の抗癌着性組成物。

【請求項5】 前記組織選択性官能基が、スルフヒドリル選択性官能基である、請求項3に記載の抗癌着性組成物。

【請求項6】 前記結合剤が、ポリエチレングリコールの誘導体を含有する、請求項4に記載の抗癌着性組成物。

【請求項7】 前記スルフヒドリル選択性官能基が、

(i)ジスルフィド基；

(ii)ハロアセチル基；

(iii)ハロメチルエステル基；

(iv) β -ニトロビニル基；

(v) N -ヒドロキシスクシンイミジルエステル基；および

(vi)マレイミジル基

からなる群から選択される、請求項5に記載の抗癌着性組成物。

【請求項8】 前記スルフヒドリル選択性官能基が、

(i)ジスルフィド基；

(ii)ハロアセチル基；

(iii)ハロメチルエステル基；および

(iv) β -ニトロビニル基

からなる群から選択される、請求項7に記載の抗癌着性組成物。

【請求項9】 前記スルフヒドリル選択性官能基が、ジスルフィド基である、請求項8に記載の抗癌着性組成物。

【請求項10】 前記ジスルフィド基が、2-ピリジニル-ジスルフィド基または3-カルボン酸-4-ニトロフェニル-ジスルフィド基である、請求項9に記載の抗癌着性組成物。

【請求項11】 前記基質反応性官能基が、

(i)活性エステル基；

(ii)ハロアセチル基；

(iii)アジド基；

(iv)ハロホルメート基；

(v)スルホニルハライド基；

(vi)イソシアネート基；

2

(vii)イソチオシアネート基；

(viii)酸無水物基；

(ix)酸ハロゲン化物基；および

(x)イミデートエステル基

からなる群から選択される、請求項7に記載の抗癌着性組成物。

【請求項12】 前記基質反応性官能基が、

(i)活性エステル基；

(ii)ハロアセチル基；および

10 (iii)アジド基

からなる群から選択される、請求項7に記載の抗癌着性組成物。

【請求項13】 前記組織反応性官能基が、アミン選択性官能基である、請求項2に記載の抗癌着性組成物。

【請求項14】 前記組織反応性官能基が、活性エステル基である、請求項2に記載の抗癌着性組成物。

【請求項15】 前記組織反応性官能基が、活性エーテル基である、請求項2に記載の抗癌着性組成物。

20 【請求項16】 前記アミン選択性官能基が、活性エステル基、活性エーテル基、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項13に記載の抗癌着性組成物。

【請求項17】 前記基質反応性官能基が、活性エステル基である、請求項6に記載の抗癌着性組成物。

【請求項18】 前記基質反応性官能基が、活性エーテル基である、請求項6に記載の抗癌着性組成物。

30 【請求項19】 前記基質反応性官能基が、 N -スクシンイミジル活性エステル基または2,4-ジニトロフェニル活性エステル基である、請求項7に記載の抗癌着性組成物。

【請求項20】 受容組織の治療用の抗癌着性デバイスであって、抗癌着性結合剤に共有結合した基質物質の少なくとも1層を備えた、デバイス。

【請求項21】 前記デバイスが共有結合する前記受容組織が、前記基質物質を該組織に共有結合する前に、該組織の表面のジスルフィド基または第一級アミノ基をスルフヒドリル基に転化するように処理されている、請求項20に記載の抗癌着性デバイス。

【請求項22】 前記結合剤が、

40 (i)少なくとも1種の組織反応性官能基；および(ii)少なくとも1種の基質反応性官能基を含有し；ここで、該組織反応性官能基の少なくとも一部が、前記受容組織と化学的に反応して、共有結合を形成しており；そして該基質反応性官能基の少なくとも一部が、前記基質物質と化学的に反応して、共有結合を形成している、請求項20または21に記載の抗癌着性デバイス。

【請求項23】 前記結合剤が、

50 (i)少なくとも1種の組織選択性官能基；および(ii)少なくとも1種の基質反応性官能基を含有し；ここで、該組織選択性官能基の少なくとも一部が、前記受容組織と

(3)

特開平8-257111

3

化学的に反応して、共有結合を形成しており；そして該基質反応性官能基の少なくとも一部が、前記基質物質と化学的に反応して、共有結合を形成している、請求項21に記載の抗癒着性デバイス。

【請求項24】 前記基質物質が、コラーゲンを含有する、請求項20または21に記載の抗癒着性デバイス。

【請求項25】 前記組織選択性官能基が、スルフィドリル選択性官能基である、請求項23に記載の抗癒着性デバイス。

【請求項26】 前記組織反応性官能基が、アミン含有基である、請求項22に記載の抗癒着性デバイス。

【請求項27】 前記結合剤が、ポリエチレングリコールの誘導体を含有する、請求項20または21に記載の抗癒着性デバイス。

【請求項28】 癒着の形成を防止する方法であって、(i)請求項20または21に記載の抗癒着性デバイスを提供する工程；および(ii)該抗癒着性デバイスを受容組織に共有結合させる工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、薄膜の分野に関し、さらに特定すると、医学用途(具体的には、癒着の防止)に使用する薄膜に関する。本発明の抗癒着性フィルムは、少なくとも1層の基質物質(例えば、コラーゲン)を包含し、この基質物質は、患者の受容組織に共有結合される。

【0002】

【従来の技術】癒着の形成機構は、生理学的な治癒過程の1種を表し、この過程では、生体組織(通常は、異なる組織)は、好ましくない様式で互いに癒着する。例えば、1992年のPadosらのCurrent Opinion in Obstetrics and Gynecology, 4: 412~418を参照せよ。

【0003】例えば、腹膜の損傷の結果として血管の浸透性が増加すると、漿液滑液性のタンパク質性浸出液が生じ、これは、すぐに凝固して、線維素性物質を形成し、この線維素性物質は、まず、欠損領域を塞ぎ、さらに、この欠損領域に炎症性細胞が侵入する。この線維素性塊状物が、線維素溶解によって分散されないなら、線維芽細胞および血管が侵入し、その結果、癒着が構成され形成される。

【0004】骨盤癒着または腹部癒着は、腹部手術および炎症過程(例えば、感染および子宮内膜症)の後にはしばしば起こり、女性不妊症の主な原因になっている。このような癒着は、さらに、手術中の合併症を増し、小腸の閉塞の主な原因を構成し、そして慢性的な骨盤痛の病因と関係している。

【0005】生体組織(例えば、血管または臓器(腎臓、肝臓および腸を包含する))は、互いに独立して機能し得るように、粘膜または漿膜で被覆されている。漿膜で被覆された生体部分での外科手術または炎症により、これ

4

らの組織と隣接組織との間で癒着が生じ得る。

【0006】整形外科の分野では、急性または慢性の関節炎(例えば、化膿性、淋菌性、結核性またはリウマチ性の関節炎)、または関節における外傷性傷害(例えば、骨折または捻挫)により強直症が生じることがあり、その関節を構成している骨の表面が互いに癒着して、それにより、その関節の可動性が制限される。先天性のとう骨尺骨の癒着は、とう骨と尺骨が共に癒着するものであり、分離した骨は、しばしば、再癒着するので、外科手術での治癒は困難である。

【0007】骨髄腔、椎間板ヘルニアまたは脊髄膜炎を治療する際に、脊椎管の空洞での外科手術により、神経突起および脊髄を背面から除去するとき、体壁への癒着を防止する必要がある。

【0008】断裂した腱の縫合および腱移植は、手術後に、その腱が皮膚の傷跡に癒着するために、時には、失敗することがあった。さらに、中手指節関節と隣接する指節関節との間の屈筋腱の断裂の場合、その指の機能は、これらの腱が同時に損傷したなら、互いに癒着するので、浅指屈筋と深指屈筋との間の間欠的な縫合によっては、回復できないことがあった。従って、この場合にも、これら2つの腱の間の癒着を防止する必要がある。

【0009】胸部手術の分野では、一次疾患(例えば、肺病または化膿性病)により拡張された気管支は、周囲の肺の柔組織にまで炎症が広がり、化膿性の病巣が形成されて、それにより、肋膜への癒着が生じる。さらに、肺癌手術では、体壁への癒着を生じることがあった。

【0010】腹部手術の分野では、外傷(例えば、激しい衝撃による骨折または破裂)、または病的損傷(例えば、腹腔内の臓器(肝臓、腎臓、脾臓、脾臓および腸を含めて)における炎症または損傷)により、臓器の互いの癒着、または臓器と腹壁との癒着が生じることがあった。激しい外部の閉鎖損傷により起こる横隔膜または腹膜の破裂により、器官と腹壁との癒着が生じることもあった。さらに、小腸または大腸のイレウス(これは、腸閉塞と同じ意味であり、一般に、急性閉塞と呼ばれる)は、主として、癒着性のイレウスによって起こり、ここで、腸腔は、腹腔での癒着の結果として生じる屈曲した腸道により閉鎖され、その大部分は、手術後に形成される。従って、このような癒着性のイレウスを防止するためには、手術後に、腹腔内の癒着を防止する必要がある。腹部の膿瘍は、時には、腹膜、横隔膜または胸膜の互いの癒着を生じ得る。さらに、内臓からは完全に取除けない程々の疾患または腫瘍の場合には、隣接臓器の間の癒着、または臓器の腹壁への癒着を防止するべきである。

【0011】産科および婦人科の分野では、子宮内膜炎、過度の人工妊娠中絶または子宮内掻爬は、時には、胎盤の子宮壁への部分的または全体的な癒着を生じることがあり、出産の際の胎盤の分離が困難になる。不妊症

(4)

特開平8-257111

5

手術(例えば、顕微手術、卵管再形成手術、開腹手術および腹腔鏡検査)に続いて癒着が形成されると、受胎失敗の重大な原因が残る。例えば、卵巣または輸卵管端部をカプセル化する癒着、または卵巣と輸卵管との間の正常な関係を歪める癒着により、卵が出てくることを妨げたり遅らせることから、受胎能を妨害する場合がある。例えば、Gomelらの1992年のCurrent Opinion in Obstetrics and Gynecology(4:390-399)を参照せよ。さらに、乳癌に見られる癌組織は、著しく増大して、隣接した皮膚または腱に癒着し得る。

【0012】脳外科の分野では、癒着性のくも膜は、慢性または化膿性の頭蓋内炎症(これは、未知の一次病因、梅毒、結核などにより、生じる)、治療の際の薬物のくも膜下注射または脊髄造影により、誘発されることがある。

【0013】さらに、唾液腺における急性胆嚢炎により起こる顔面神経麻痺から生じる癒着は、時には、可動性を制限することもある。癌性の頸部リンパ節は、周囲の組織に癒着して、それにより、可動性を制限する。

【0014】眼科の分野では、筋系、靱帯、膜および神経組織が関与する眼球手術は、手術後の癒着を生じ得る。

【0015】同様に、歯根膜の手術では、口および喉の軟組織と硬組織(例えば、口蓋、歯肉、歯および骨(例えば、顎骨))との間で、手術後の癒着が生じ得る。

【0016】上記のように、生体組織の癒着は、大なり小なり、大部分の外科分野で認められている。癒着の形成は、種々の理由で起こり得、これには、外科手術に伴った生体組織の機械的および化学的な刺激、手術後の細菌感染、炎症または合併症が含まれる。他の要因(例えば、異物反応、出血、および子宮内膜症)も、癒着の形成に影響を与え得る。

【0017】それゆえ、癒着(特に、手術後の癒着)の形成を防止することが望まれている。多くの癒着防止方法が開発されている。手術後の癒着を防止するかまたは低減する効果的なアシュバントは、依然として、外科医の手に入らず、新しい物質が実験されている。

【0018】まず最初に、癒着の形成を最小にするために、薬剤または癒着防止剤(例えば、ステロイド、ポリビニルピロリドン(PVP)、コンドロイチン硫酸、またはアルギン酸ナトリウム水溶液)が、通常、負傷部位に投与された。例えば、ラットモデルにおける、手術後の癒着形成に対するヒアルロン酸溶液の効能は、最小であることが分かった(Urmanらの1991年のFertil. Steril., 56:568-570を参照せよ)。しかしながら、これらの効能は持続的でも完全でもないため、成功には限界があった。さらに、水溶性の癒着防止剤は、手術とは全く無関係の正常な領域に侵入し得るために、それによって、癒着を防止するよりもむしろ、癒着を引き起こすおそれがある。さらに、線維素溶解剤、抗凝固剤、抗炎症剤および

6

抗生物質の使用も試みられたが、成功には限界があった。

【0019】初期において、組織の機械的な分離方法では、デキストラン、鉍袖、シリコーン、プロピデン、ワセリン、晶質溶液およびカルボキシメチルセルロースのような物質を使用していた。

【0020】物理的な障壁は、対抗する表面を機械的に分離し、その表面を癒着から保護する作用を与える。これは、少なくとも部分的には、これらの障壁が、線維素溶解活性および線維形成の競合によって癒着の形成が起こる重大な時点(しばしば、約3日間)の後にも、一定位置に残留しているからである。物理的な障壁(これには、内因性組織(例えば、大網移植片、腹膜移植片、囊細胞片、および羊膜のような胎膜)、および外因性組織(例えば、酸化したセルロース、酸化した再生セルロース、ゼラチン、ゴムシート、金属ホイル、およびプラスチックフード)が含まれる)は、長く使用されているが、ほとんど成功していない。

【0021】非再吸収性の膜、例えば、Goretex(登録商標)(PTFE:ポリテトラフルオロエチレン)シートまたは膜、Silastic(登録商標)(Dow Corningで製造されている医用等級のシリコーンエラストマー)、およびMillipore(登録商標)フィルター障壁は、移植後、長期間にわたって不変であり、それゆえ、障壁としての役割を完全に果たすという点で、有利ではあるが、しかし、2回の外科的な関与(すなわち、まず、縫合または接着剤を用いて膜を適用すること、次に、最初の手術の4〜6週目に、この膜を取り除くこと)を要する点で、不利である。

【0022】人工的な生体分解性(例えば、再吸収性)の膜、例えば、Gelfoam(登録商標)(Upjohnで製造されている吸収性のコラーゲン発泡体またはスポンジ)もまた、使用されている。1991年6月12日に公開されたTeraらのヨーロッパ特許出願第431479号は、負傷被覆および癒着防止用のコラーゲン-キチン膜を記述している。このような再吸収性物質は、第二の外科的な関与の必要性を軽減するものの、再吸収速度が速すぎて好ましくない点、および実質的に炎症応答がしばしば付随する点で、完全とはいえない。

【0023】フィブリン接着剤(カナダのTissealにより製造されている)の抗癒着特性が検討され、縫合により認められた結果と同様の結果が得られることが分かった(Tulandiの1991年のFertil. Steril., 56:136-138を参照せよ)。別の物質であるVicryl(登録商標)(ポリガラクトン-910)は、再吸収性の速い生体適合性の堅い織布メッシュの移植片であり、神経外科において、脳脊髄硬膜の代替物として使用されている(Fleisherらの1987年のJ. Dent. Res., 66 (Spec. Issue Mar.), Vol.281, Abstract 1393を参照せよ)。Interceed(登録商標)およびSurgicel(登録商標)(Johnson & Johnsonで製造されている)は、共に、酸化した再生セルロースから構成される

(5)

特開平8-257111

7

繊維(前者は、抗凝固剤であるヘパリンを含有する)であり、ラットの子宮角モデルにおける癒着の形成と関連して研究されている(Paidasらの1992年のFertil. Steril., 57:933-938を参照せよ)。Poloxamer 407(登録商標)(Medi venturesで製造されている)は、室温で液体として存在するが体温では固体ゲルを形成する重合体群の代表例である。このような物質は、ラット(骨盤負荷した)およびウサギにおいて、抗癒着性を有することが明らかにされている(Steinleitnerらの1991年のObstet. Gynecol., 77:48-52を参照せよ)。

【0024】現在使用されている物理的障壁の1つの重要な欠点は、取付方法にある。癒着の形成を防止するために、抗癒着性アシュバントは、必要な期間にわたって、一定位置に残留していなければならない。分離すべき組織は、しばしば、特に、隣接組織または上部組織(例えば、腹部内層、腹部臓器、腱など)に対して、ある程度移動し得るので、このアシュバントが、完全な状態でかつ一定位置に留まることを保証する必要がある。取付方法としては、縫合(例えば、顕微縫合)および生体適合性の接着剤のような方法が使用されているが、成功には限度がある。縫合線自体の付着(例えば、縫い合わせによる)は、外科的な外傷を起し、さらなる癒着を形成するおそれがある。さらに、縫合および接着剤では、しばしば、取付が不完全となり、アシュバントの裂けや切れ、または取付部位からの脱離が生じ、それにより、抗癒着性の機能を果たすことができなくなる。

【0025】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、癒着の形成を防止する組成物および方法を提供することにある。本発明の他の目的は、再吸収性であり、従って、除去のための外科的な関与を必要としない新規な癒着防止剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、抗癒着性フィルムの形状での癒着防止剤を提供することにある。このフィルムは、取付や移動防止のための機械的手段(例えば、縫合または接着テープ)の必要性が低い。またはそれらを必要としない。本発明のさらに他の目的は、抗癒着特性と組み合わせて、負傷治癒および出血防止の機能を有する、新規な抗癒着性フィルムを提供することにある。

【0026】

【課題を解決するための手段】本発明の抗癒着性組成物は、抗癒着性フィルム(デバイス)の形成に有用であり、基質物質および抗癒着性結合剤を含有する。好ましい実施態様において、この基質物質はコラーゲンを含有する。他の好ましい実施態様において、この結合剤は少なくとも1種の組織選択性官能基および少なくとも1種の基質反応性官能基を含有する。さらに他の好ましい実施態様において、この組織選択性基はスルフィド基である。さらに他の好ましい実施態様において、この結合剤はポリエチレングリコール誘導体を含有

8

する。

【0027】本発明の抗癒着性フィルム(デバイス)は、抗癒着性結合剤を介して患者の受容組織と共有結合した基質物質の少なくとも1層を備える。より詳細には、本発明の抗癒着性デバイスは、患者の受容組織に共有結合した基質物質の少なくとも1層を備える。このデバイスは、抗癒着性結合剤による基質物質と受容組織との化学反応によって形成される。好ましい実施態様において、この結合剤は少なくとも1種の組織選択性官能基と少なくとも1種の基質反応性官能基とを含有し、ここで上記組織選択性基の少なくとも一部は上記受容組織と化学的に反応して共有結合を形成し、そして上記基質反応性基の少なくとも一部は基質物質と反応して共有結合を形成する。

【0028】本発明の抗癒着方法は、癒着を防止するために抗癒着デバイスを形成する工程を包含する。

【0029】本発明は、受容組織の治療用の抗癒着性組成物を提供する。この抗癒着性組成物は、(i)基質物質;および(ii)抗癒着性結合剤を含有する。

20 【0030】1実施態様において、前記結合剤は、(i)少なくとも1種の組織反応性官能基;および(ii)少なくとも1種の基質反応性官能基を含有する。

【0031】他の実施態様において、前記結合剤は、(i)少なくとも1種の組織選択性官能基;および(ii)少なくとも1種の基質反応性官能基を含有する。

【0032】さらに他の実施態様において、前記基質物質は、コラーゲンを含有する。

30 【0033】さらに他の実施態様において、前記組織選択性官能基は、スルフィド基であり、好ましくは、(i)ジスルフィド基;(ii)ハロアセチル基;(iii)ハロメチルエステル基;(iv) β -ニトロビニル基;(v)N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル基;および(vi)マレイミジル基からなる群から選択され、さらに好ましくは、(i)ジスルフィド基;(ii)ハロアセチル基;(iii)ハロメチルエステル基;および(iv) β -ニトロビニル基からなる群から選択され、最も好ましくは、ジスルフィド基である。好ましくは、このジスルフィド基は、2-ビリジニル-ジスルフィド基または3-カルボン酸-4-ニトロ-フェニル-ジスルフィド基である。

40 【0034】さらに他の実施態様において、前記結合剤は、ポリエチレングリコールの誘導体を含有する。

【0035】さらに他の実施態様において、前記基質反応性官能基は、(i)活性エステル基;(ii)ハロアセチル基;(iii)アジド基;(iv)ハロホルメート基;(v)スルホンハライド基;(vi)イソシアネート基;(vii)イソチオシアネート基;(viii)酸無水物基;(ix)酸ハロゲン化物基;および(x)イミデートエステル基からなる群から選択され、好ましくは、(i)活性エステル基;(ii)ハロアセチル基;および(iii)アジド基からなる群から選択される。

(5)

特開平8-257111

9

10

【0036】さらに他の実施態様において、前記組織反応性官能基は、アミン選択性官能基、活性エステル基、または活性エーテル基であり、好ましくは、このアミン選択性官能基は、活性エステル基、活性エーテル基、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0037】さらに他の実施態様において、前記基質反応性官能基は、活性エステル基、または活性エーテル基であり、好ましくは、 α -スクシンイミジル活性エステル基または2,4-ジニトロフェニル活性エステル基である。

【0038】本発明はまた、受容組織の治療用の抗癒着性デバイスを提供する。このデバイスは、抗癒着性結合剤に共有結合した基質物質の少なくとも1層を備える。

【0039】1実施態様において、前記デバイスが共有結合する前記受容組織は、前記基質物質を該組織に共有結合する前に、該組織の表面のシスルフィド基または第一級アミノ基をスルフヒドリル基に転化するように処理されている。

【0040】他の実施態様において、前記結合剤は、
(i)少なくとも1種の組織反応性官能基；および(ii)少なくとも1種の基質反応性官能基を含有し；ここで、該組織反応性官能基の少なくとも一部は、前記受容組織と化学的に反応して、共有結合を形成しており；そして該基質反応性官能基の少なくとも一部は、前記基質物質と化学的に反応して、共有結合を形成している。

【0041】さらに他の実施態様において、前記結合剤は、
(i)少なくとも1種の組織選択性官能基；および(ii)少なくとも1種の基質反応性官能基を含有し；ここで、該組織選択性官能基の少なくとも一部は、前記受容組織と化学的に反応して、共有結合を形成しており；そして該基質反応性官能基の少なくとも一部は、前記基質物質と化学的に反応して、共有結合を形成している。

【0042】さらに他の実施態様において、前記基質物質は、コラーゲンを含有する。

【0043】さらに他の実施態様において、前記組織選択性官能基は、スルフヒドリル選択性官能基である。

【0044】さらに他の実施態様において、前記組織反応性官能基は、アミン含有基である。

【0045】さらに他の実施態様において、前記結合剤は、ポリエチレングリコールの誘導体を含有する。

【0046】本発明はまた、癒着の形成を防止する方法を提供する。この方法は、前記抗癒着性デバイスを提供する工程；および(ii)該抗癒着性デバイスを受容組織に共有結合させる工程を包含する。

【0047】

【発明の実施の形態】本発明の抗癒着性組成物およびフィルム、およびそれらの調製方法および使用方法を記述する前に、当業者は、本開示を読んだ後に明らかとなる本発明の改良方法を用いて本発明の概念を拡張できるので、本発明を、その好ましい実施態様に記述の特定の組成物、フィルムおよび方法に限定する意図はないことを

理解すべきである。

【0048】本明細書および添付の請求の範囲で用いるように、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈にて他に明らかに指示がなければ、複数物の指示物を包含することを記しておく。それゆえ、例えば、「ヘテロ二官能性結合剤(a heterobifunctional binding agent)」との表示は、複数の結合剤の混合物を含み、「基質物質(a substrate material)」との表示は、複数の基質物質の混合物を含み、そして「基質反応性官能基(a substrate-reactive functional group)」との表示は、同じまたは異なるタイプの1個またはそれ以上のこのような基を含む。

【0049】ここで定義するもの以外、ここで使用する全ての科学技術用語は、本発明が属する分野の当業者が通常理解する意味と同じ意味を有する。本発明の実施または試験においては、ここで記述のものと類似または同等の方法および物質が有用であるものの、その好ましい組成物、フィルム、方法および物質を以下で記載する。ここで述べた全ての特許および文献の内容は、本発明に関連して引用した情報を開示し記述するために、本明細書中で参考として採用されている。本発明の記述に特に重要な特定の専門用語を、以下に定義する。

【0050】ここで使用する「基質物質」との用語は、抗癒着性膜の主要な構造成分に関する。この基質物質自体は、例えば、水素結合、ファンデルワールス結合、または共有結合により架橋されていても、架橋されていなくてもよい。さらに、基質物質は、例えば、放射線に曝すかまたは架橋剤との反応により導入される共有結合を介して、化学的に架橋され得る。

【0051】ここで使用する「抗癒着性結合剤」との用語は、少なくとも1個の基質反応性官能基および少なくとも1個の組織反応性官能基を有するヘテロ二官能性結合剤に関する。好ましくは、抗癒着性結合剤は、少なくとも1個の基質選択性官能基および少なくとも1個の組織反応性官能基を有するか、少なくとも1個の基質反応性官能基および少なくとも1個の組織選択性官能基を有する。さらに好ましくは、抗癒着性結合剤は、少なくとも1個の基質選択性官能基および少なくとも1個の組織選択性官能基を有する。最も好ましくは、抗癒着性結合剤は、基質選択性官能基および組織選択性官能基だけを有する。

【0052】ここで使用する「抗癒着性組成物」または「抗癒着性デバイス」との用語は、基質物質および少なくとも1個の抗癒着性結合剤を含有する組成物を意味する。該基質物質と該結合剤(特に、それらの官能基)との間で共有結合を形成するための、この基質と結合剤との間の化学反応は、不完全であってもよく、部分的に完結していてもよく、または全く完結していてもよい。

【0053】ここで使用する「ヘテロ二官能性結合剤」との用語は、例えば、この基質物質の官能基、または受

(7)

特開平8-257111

11

容組織に見られる化合物中に存在する官能基と化学的に反応して共有結合を形成することができる、2個またはそれ以上の官能基を有する化合物に関し、ここで、2個またはそれ以上のその官能基のうち少なくとも2個は、異なっている。

【0054】ここで使用する「基質反応性官能基」との用語は、この基質物質の官能基と化学的に反応でき、共有結合を形成できる官能基に関する。ここで使用する「基質非反応性官能基」とは、この基質物質の官能基と本質的に化学的に反応できず、共有結合を形成できない官能基に関する。ここで使用する「基質選択性官能基」との用語は、患者の受容組織中に存在する化合物の官能基と本質的に化学的に反応できない官能基に関する。

【0055】ここで使用する「化学的に反応できる官能基」との用語は、例えば、この基質物質の官能基、または受容組織に見られる化合物中に存在する官能基と化学的に反応して共有結合を形成することができるように、活性化または誘導体化し得る官能基を包含する。「化学的に反応する」との用語は、(必要に応じて、pH、温度、塩濃度などのような条件を調整して)混合すると進行する反応、および光照射(例えば、いわゆる光活性化反応)で進行する反応に一般的に用いられる。

【0056】ここで使用する「本質的に化学的に反応できない」との用語は、例えば、動力学基準または熱力学基準に基づいて、他の特定の官能基(例えば、基質物質の官能基、または受容組織に存在する化合物の官能基)との反応が極めて起こりにくい官能基を記述する。これは、反応が実際にまたは理論的に可能な官能基を除外するものではないが、適用される化学的または物理的な条件下にて、このような反応が極めて起こりにくい官能基である。

【0057】ここで、化学反応を記述するために使用する「極めて起こりにくい」との用語は、反応選択性に関する。極めて起こりにくい反応は、極めて起こりやすい反応(この反応では、所望の生成物または化学結合が生じる)よりも、完結まで進行する(すなわち、好ましくない生成物または化学結合を生じる)頻度が低い。好ましくは、極めて起こりやすい反応の生成物は、3:1、さらに好ましくは、4:1、さらに好ましくは、5:1、さらに好ましくは、10:1、最も好ましくは、10:1以上で、極めて起こりにくい反応の生成物より数が多い。

【0058】ここで使用する「組織反応性官能基」との用語は、患者の受容組織に存在する化合物の官能基と化学的に反応できる官能基に関する。ここで使用する「組織非反応性官能基」との用語は、患者の受容組織に存在する化合物の官能基と本質的に化学的に反応できない官能基に関する。ここで使用する「組織選択性官能基」との用語は、組織反応性基であって、かつ基質非反応性官能基である基(すなわち、基質物質の官能基と本質的に化学的に反応できない官能基)に関する。

12

【0059】ここで使用する「受容組織」との用語は、一般に、この抗癒着性組成物または膜が適用される患者の組織であって、この抗癒着性フィルムが最終的に化学的に結合する患者の組織に関する。受容組織の例には、骨(例えば、指および手の骨、足指および足の骨、頭および頸の骨、肘の骨、手首の骨、肩の骨、胸骨、膝の骨、尻の骨、骨盤、および脊柱)、表皮および筋系(例えば、皮膚、筋肉、腱および靭帯)、血管系(例えば、動脈および静脈)、感覚器官(例えば、目、鼻、耳、舌および腺)、上胸器官(例えば、喉頭、肺、心臓、肋膜、甲状腺、胸腺、腹膜および腹網)、消化器官(例えば、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、盲腸、および直腸)、腹部器官(例えば、肝臓、腎臓、脾臓、脾臓、および副腎)、および生殖器官(例えば、子宮、卵巣、輸卵管、および乳腺)が包含される。

【0060】ここで使用する「患者」との用語は、本発明の抗癒着性組成物が投与される動物またはヒトに関する。好ましくは、この患者は、哺乳類である。さらに好ましくは、この患者は、ヒトである。

【0061】基質物質の例には、コラーゲン、フィブリン、グリコサミノグリカン(例えば、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩(hyaluronate)、コンドロイチン硫酸A、BおよびC、キチン、およびそれらの誘導体(例えば、キトサン、ヘパリン、ヘパリン硫酸、ケラチン硫酸およびケラト硫酸))、およびそれらの誘導体および混合物が包含される。好ましくは、この基質物質は、コラーゲンを含有し、さらに好ましくは、この基質物質は、少なくとも約30重量%のコラーゲン、さらに好ましくは、少なくとも約60重量%のコラーゲン、さらに好ましくは、少なくとも約90重量%のコラーゲンを含有する。この基質物質は、他のタイプの基質物質は存在せず本質的にコラーゲンから成り得る。

【0062】ここで使用する「コラーゲン」との用語は、通常の意味では、動物の骨、軟骨、皮膚および結合組織の細胞外マトリックスの主要なタンパク質成分である物質を記述するために用いられ、全ての形状のコラーゲンを含み、これらには、加工したまたは変性した天然コラーゲン、および遺伝子工学により生成したコラーゲン(例えば、組み換えコラーゲン)が含まれる。

【0063】天然形状のコラーゲンは、典型的には、およそ300 nmの長さおよび1.5 nmの直径の堅い棒状形状の分子である。コラーゲンは、緊密な三重らせんを形成する3つのコラーゲンポリペプチドから構成される。これらのコラーゲンポリペプチドは、-Gly-X-Y-の繰り返し配列(ここで、XおよびYは、しばしば、プロリンまたはヒドロキシプロリンである)を有する長い中央部分に特徴があり、その各末端は「テロペプチド」領域に結合している。この「テロペプチド」領域は、この分子の約5%より少ない。このコラーゲン鎖のテロペプチド領域は、典型的には、この鎖間の架橋およびタンパク質の免

(8)

特開平8-257111

13

疫原性の原因となる。コラーゲンには、物理的特性の異なつたいくつかの「タイプ」がある。最も豊富なタイプは、タイプI〜IIIである。コラーゲンは、典型的には、天然原料(例えば、ウシの皮、軟骨または骨)から単離される。骨は、通常、乾燥され、脱脂され、粉碎され、そして脱塩されて、コラーゲンが抽出されるのに対して、皮および軟骨は、通常、細かく刻まれ、そして(コラゲナーゼ以外の)タンパク質分解酵素で分解される。コラーゲンは、大部分のタンパク質分解酵素に耐性であるので、この方法は、コラーゲンと共に存在する不純タンパク質のほとんどを除去するのに役立つ。

【0064】本発明での使用に適当なコラーゲンには、全てのタイプのコラーゲンが含まれ、好ましくは、タイプI、IIIおよびIVである。コラーゲンは、溶解性であり得(例えば、市販のVitrogen(登録商標) 100 コラーゲン溶液)、テロペプチド領域を有するか、またはテロペプチド領域を含まない。好ましくは、このコラーゲンは、再構築した繊維状アテロペプチドコラーゲン(例えば、Zyderm(登録商標) I コラーゲンインプラント(ZC I)、Zyderm II コラーゲンインプラント、Zyplast(登録商標) コラーゲンインプラント、またはアテロペプチドコラーゲン溶液(CIS; これは、Vitrogen 100 コラーゲン溶液の商品名で、Santa Clara, CAのCeltrix Pharmaceuticalsから入手できる))である。種々の形状のコラーゲンが市販されており、または、例えば、米国特許第3,949,073号;第4,424,208号;第4,488,911号;第4,557,764号;第4,582,640号;第4,642,117号;第4,689,399号;第4,725,671号;第5,024,841号;第5,110,604号;第5,162,430号;第5,324,775号;および第5,328,955号(これらの全ての内容は、本明細書中で参考として援用されている)に記述の方法により、調製され得る。

【0065】基質反応性官能基、基質非反応性官能基、基質選択性官能基、組織反応性官能基、組織非反応性官能基、および組織選択性官能基の選択は、使用する基質物質、および治療が必要な受容組織に依存する。

【0066】例えば、コラーゲンは、アミノ酸システインが欠けているのに対して、システインは、大部分の動物組織に存在する普通のアミノ酸である。少なくとも1個のシステイン選択性官能基および少なくとも1個の基質反応性(この場合、コラーゲン反応性)官能基を有するヘテロ二官能性結合剤を選択することにより、基質(この場合、コラーゲン)を受容組織(この場合、この受容組織中に存在するシステイン基)に共有結合させるように優先的に反応する、抗癒着性結合剤を処方し得る。

【0067】もちろん、このコラーゲン反応性官能基がまた、組織反応性基でもあるなら、(その動力学に依存して)、この抗癒着性結合剤を、受容組織に反応させる前に、(部分的にまたは完全に)コラーゲン基質物質と反応させる必要があるかも知れない。あるいは、基質選択性官能基および組織選択性官能基の両方を有する抗癒着

14

性結合剤なら、このような逐次的な反応工程は、必要ないかも知れない。

【0068】受容組織に反応性で、この組織と共有結合して抗癒着性デバイスを形成することを意図している官能基は、実質的に、水感受性でないのが好ましい。すなわち、このような好ましい官能基は、外来の水と化学的に反応する傾向がない。外来の水とは、例えば、この受容組織内またはその回りに存在する水であって、この官能基を、共有結合した抗癒着性デバイスを形成するための受容組織との反応には使用できなくする水である。部分的に水感受性の基については、外来性の水との相対的な反応を低下させるために、他の要因、例えば、このような反応性官能基の数または比率、またはそれらの環境(これは、例えば、pHまたは塩緩衝液により、影響を受ける)が制御され得る。

【0069】広範な種類のタンパク質反応性官能基は、当業者に周知である。このようなタンパク質反応性官能基の大部分は、コラーゲン反応性および組織反応性の官能基である。特に、一般に、アミノ基(-NH₂)に対して反応性がある官能基(例えば、「アミノ反応性基」)の大部分はまた、コラーゲン反応性かつ組織反応性である。

【0070】好ましいアミノ反応性基(これはまた、コラーゲン反応性官能基であって、一般に、組織反応性官能基である)の例には、以下が包含される: 活性エステル基(-C(=O)OR'), ここで、R'は、活性化基(例えば、スクシンイミジル基、2,4-ジニトロフェニル基、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-2-イル基)である。これは、アミノ基と反応して、アミド結合(-NH-C(=O)-)を生じる; ハロアセチル基(-C(=O)CH₂X, ここで、Xは、Cl、BrまたはIである)、これは、アミノ基と反応して、アミン結合(-NH-)を生じる; アジド基(-N=N=N-), これは、C-HまたはC=Cのような多くのタイプの結合と反応して、第二級アミン結合(-NH-)を形成し、そして遊離の窒素(N₂)を生じる; ハロホルメート基(-OC(=O)X, ここで、Xは、Cl、BrまたはIである)、これは、アミノ基と反応して、カーバメート結合(-NH-C(=O)O-)を生じる; スルホニルハライド基(-SO₂X, ここで、Xは、Cl、BrまたはIである)、これは、アミノ基と反応して、スルホンアミド結合(-S(=O)₂-NH-)を生じる; イソシアネート基(-NCO)(これは、アミノ基と反応して、尿素結合(-NH-C(=O)-NH-)を生じる; イソチオシアネート基(-NCS), これは、アミノ基と反応して、チオ尿素結合(-NH-C(=S)-NH-)を生じる; 酸無水物基(-C(=O)OC(=O)R, ここで、Rは、アルキル基のような有機基である)、これは、アミノ基と反応して、アミド結合(-NH-C(=O)-)を生じる; 酸ハロゲン化物基(-C(=O)X, ここで、Xは、Cl、BrまたはIである)、これは、アミノ基と反応して、アミド結合(-NH-C(=O)-)を生じる; イミデートエステル基(-C(=NR)OR, ここで、Rは、アルキル基のような有機基である)、これは、

(9)

特開平8-257111

15

アミノ基と反応して、イミデート結合($-\text{NH}-\text{C}(=\text{NR})-$)を生じる。

【0071】さらに好ましいアミノ反応性基の例には、活性エステル基、ハロアセチル基、およびアシド基が含まれる。さらに好ましい例には、活性エステル基、特に、スクシンイミジルエステル基が含まれる。

【0072】コラーゲン非反応性(従って、組織選択性)官能基の例には、スルフヒドリル基($-\text{SH}$)またはジスルフィド基($-\text{SS}-$)と反応性の官能基であって、アミノ基($-\text{NH}_2$)とは本質的に反応性でない官能基(ここでは、「スルフヒドリル選択性官能基」と呼ぶ)が含まれる。このような基の多くを、以下に述べる。

【0073】(i)ジスルフィド基($-\text{S}-\text{S}-\text{R}$)(ここで、Rは、2-ピリジルのような基である)。このような基は、当業者により容易に調製され得、有用な1方法には、2,2'-ジピリジルジスルフィドを用いたスルフヒドリル基($-\text{SH}$)の誘導体化が含まれる。ジスルフィド基($-\text{S}-\text{S}-\text{R}$)は、受容組織に存在する化合物のスルフヒドリル基($-\text{SH}$)(例えば、組織-SH)と反応して、ジスルフィド結合(例えば、 $-\text{S}-\text{S}-$ 組織)を形成するが、このようなジスルフィド基は、アミノ基($-\text{NH}_2$)(例えば、コラーゲンに存在するもの)と本質的に反応しない。好ましいジスルフィド基の例には、2-ピリジル-ジスルフィド基および3-(カルボン酸)-4-ニトロ-フェニル-ジスルフィド基が含まれる。

【0074】(ii)ハロアセチル基($-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{X}$)(ここで、Xは、クロロ基、ブロモ基またはヨード基であり、最も好ましくは、クロロ基である)。このような基は、当業者により容易に調製され得、いくつかの有用な方法には、 α -ヒドロキシルカルボニル($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{OH}$)とハロ酸(例えば、 HCl 、 HBr 、 HI)、ハロホスフィン(PCl_2 、 PBr_2 、 PI_2)または SOCl_2 との反応が含まれる。ハロアセチル基は、スルフヒドリル基($-\text{SH}$)およびアミノ基($-\text{NH}_2$)の両方と反応性である。しかしながら、クロロアセチル基($\text{X}=\text{Cl}$)は、アミノ基よりもスルフヒドリル基(例えば、受容組織に存在するもの)に対する反応性がずっと高い。それゆえ、このクロロアセチル基は、効果的に、コラーゲン非反応性か組織選択性であり、受容組織に存在する化合物のスルフヒドリル基($-\text{SH}$)と反応して、スルフィド結合(例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{S}-$ 組織)を生じる。

【0075】(iii)メチルエステル基($-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$)；ハロメチルエステル基($-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{X}$)(ここで、Xは、クロロ基、ブロモ基またはヨード基であり、最も好ましくは、クロロ基である)；およびジハロメチルエステル基($-\text{C}(=\text{O})\text{OCHX}_2$)(ここで、各Xは、独立して、クロロ基、ブロモ基またはヨード基であり、好ましくは、両方のXは、クロロ基である)。このような基は、当業者により容易に調製され得、有用な1方法には、適当なハロメタノールを用いた酸ハロゲン化物の誘導体化が含まれ

16

る。メチルエステル基、ハロメチルエステル基およびジハロメチルエステル基は、スルフヒドリル基($-\text{SH}$)だけでなくアミノ基($-\text{NH}_2$)および、水(H_2O)とも反応するものの、これらの基は、スルフヒドリル基($-\text{SH}$)(受容組織に存在する化合物のもの(例えば、組織-SH))と極めて容易に反応して、チオアミド結合(例えば、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-$ 組織)を形成する。好ましいエステルは、ハロメチルエステルであり、さらに好ましくは、クロロメチルエステルである。

10 【0076】(iv) β -ニトロビニル基($-\text{CH}=\text{CHNO}_2$)。このような基は、当業者により容易に調製され得、有用な1方法には、適当なハロゲン化ニトロビニル化合物(例えば、 $\text{I}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CHNO}_2$)を用いたアルコールの誘導体化が含まれる。 β -ニトロビニル基は、スルフヒドリル基($-\text{SH}$)およびアミノ基($-\text{NH}_2$)の両方と反応するものの、スルフヒドリル基($-\text{SH}$)(受容組織に存在する化合物のもの(例えば、組織-SH))に対する反応性が高く、スルフィド結合(例えば、 $-\text{CH}(-\text{S}-\text{組織})\text{CH}_2\text{NO}_2$)を形成する。

20 【0077】さらに、基質反応性かつ組織反応性の官能基が選択され得るが、しかし、特定の条件下では、これらの官能基の基質官能基との反応は、この受容組織に存在する化合物の官能基との反応よりも、極めて速く進行する。このような条件下では、これらの官能基は、コラーゲン非反応性であり、従って、組織選択性であると考えられる。このような基のいくつかの例を、以下に述べる。

30 【0078】(v) N -ヒドロキシスクシンイミジルエステル基($-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{N}[-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-]$)は、pHがほぼ中性のとき、アミノ基($-\text{NH}_2$)と反応してアミド結合($-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$)を生じるよりも素早く、スルフヒドリル基($-\text{SH}$)と反応してチオエステル結合($-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-$)を生じる。このような N -ヒドロキシスクシンイミジルエステル基は、当業者により容易に調製され得、有用な1方法には、NHS(N -ヒドロキシスクシンイミド)およびEDC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、すなわち、 $(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{C}=\text{NCH}_2\text{CH}_2$)を用いたカルボン酸の誘導体化が含まれる。

40 【0079】(vi)マレイミジル基($-\text{N}[-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-]$)は、pHがほぼ中性のとき、アミノ基($-\text{NH}_2$)と反応して第二級アミン結合($-\text{NH}-$)を生じるよりも素早く、スルフヒドリル基($-\text{SH}$)と反応してスルフィド結合($-\text{S}-$)を生じる。このようなマレイミジル基は、当業者により容易に調製され得、有用な1方法には、無水マレイン酸を用いたアミノ基の誘導体化が含まれる。

50 【0080】コラーゲンを含む基質物質と組み合わせると、特に有用な抗癌剤結合剤の好ましい1クラスは、少なくとも1個のコラーゲン非反応性基を有する。それゆえ、これらの好ましい抗癌剤結合剤の1クラスは、以下の少なくとも1個の官能基を有する：

17

- (i)ジスルフィド基；
- (ii)ハロアセチル基；
- (iii)ハロメチルエステル基；
- (iv) β -ニトロビニル基；
- (v)N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル基；または
- (vi)マレイミジル基。

【0081】さらに好ましい抗癒着性結合剤は、以下の少なくとも1個の官能基を有する：

- (i)ジスルフィド基；
- (ii)ハロアセチル基；
- (iii)ハロメチルエステル基；または
- (iv) β -ニトロビニル基。

【0082】好ましい抗癒着性結合剤は、ジスルフィド基(例えば、2-ピリジニル-ジスルフィド基または3-(カルボン酸)-4-ニトロ-フェニル-ジスルフィド基)である少なくとも1個の官能基を有する。

【0083】抗癒着性結合剤としての使用に適当な多くの化合物は、市販されており、それらのいくつかは、以下の実施例で挙げられている。これらには、Sulfo-LC-SFDP、Sulfo-LC-SMPT、SFDP、Sulfo-SIAB、Sulfo-SMCC、DNFM-B、ASIB、およびAFDPが含まれる。

【0084】さらに、他の適当な抗癒着性結合剤は、周知の方法を用いて合成され得る。好ましいクラスの抗癒着性結合剤には、ポリエチレングリコールのような重合体化合物(「PEG」； $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$)から誘導したものがあり、ここで、 n は、10と約500との間(約400～約22,000の分子量)、さらに好ましくは、約20と約200との間(約900～約9,000の分子量)である。PEGの末端水酸基(-OH)は、誘導体化されて、抗癒着性結合剤としての使用に適当なヘテロ二官能性結合剤を生じ得る。このような誘導体の多くが、以下の実施例に提示されている。例えば、1個のヒドロキシ末端は、誘導体化されて、スクシンイミジル活性エステルを生じ、他のヒドロキシ末端は、誘導体化されて、2-ピリジニル-ジスルフィドを生じる。このようなPEG由来の結合剤は、それが好ましい化学的および物理的な特性(例えば、低い毒性、低い免疫原性、生体適合性の分解生成物の生成など)を有する点で好ましく、これらは、当該技術分野で明らかである。例えば、Rheeらの米国特許第5,162,430号を参照せよ。

【0085】本発明の抗癒着性組成物およびフィルムは、さらに、効能を改良するために、任意の活性剤を含有し得る。このような活性剤には、抗線維形成剤(例えば、フィブリノリシン、ババイン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、ヒアルロニダーゼ、キモトリプシン、トリプシン、およびヘプシン)、抗凝固剤(例えば、ヘパリン、クエン酸塩、およびシュウ酸塩)、抗炎症剤(例えば、コルチコステロイド、イブプロフェン、抗ヒスタミン薬)、抗生物質(例えば、テトラサイクリンおよびセファロsporin)、成長因子(例えば、IGF-I、TGF-II、EGF、FGF、TG

(10)

特開平8-257111

18

F- α 、およびTGF- β)、およびホルモンおよび成長調節剤(例えば、インスリン、ソマトトロピン、およびインターフェロン)が挙げられる。これらの活性剤は、この抗癒着性組成物またはフィルムの他の成分と単に混合されるか、または当該技術分野で周知の方法を用いて、この組成物またはフィルム中の他の成分(例えば、基質物質)と共有結合され得る。これらの活性剤の相対的な量(例えば、用量)は、患者の年齢、体重、健康状態、適応症および所望の効果のような要因に依存する。

10 【0086】本発明の抗癒着性組成物およびフィルムはまた、さらに、任意の不活性剤を含有し得、この不活性剤は、物理的特性(例えば、強度、柔軟性、取扱いの容易性など)を改良する理由で、含有され得る。このような不活性剤には、例えば、グリセロール、高分子量 poly-ox(Union Carbide、およそ $5 \times 10^4 \sim 7 \times 10^5$ の分子量を有する)、および炭水化物が挙げられる。

【0087】癒着の形成を防止する本発明のデバイスで有用なフィルムは、多くの特性を有しなければならない。本発明の抗癒着性フィルムおよびそれらの成分は、第一には、生体適合性であるように選択される。ここで使用する「生体適合性」との用語は、所望の模式で授与したとき、著しい悪影響(相当な免疫応答、炎症応答、または壊死性応答)を誘発しない成分に関する。

【0088】本発明の抗癒着性フィルムは、このフィルムが物理的な障壁として作用できる(特に、組織液およびその成分がフィルムを通して自由に流れることを防止するか妨害できる)のに十分な厚みのフィルム厚および十分に小さい孔サイズを有する。適当なら、この抗癒着性フィルムの膜成分の孔サイズは、このフィルムの物理的障壁としての作用を最適化するように、特に選択され得る。

30 【0089】本発明の抗癒着性フィルムは、裂けたり切れたりすることなく、またこのフィルムの物理的障壁としての一体性を損なうことなく、相応の自由な運動(例えば、血管系および筋系の収縮、隣接する組織上での運動または隣接組織に対向する運動)ができるように、特に、このフィルムの平面方向において、強靱かつ柔軟である。フィルムの強度、柔軟性および風合いのような特性は、この基質物質の特性を制御することにより、変えることができる。例えば、コラーゲンのような繊維状物質から形成した膜では、その繊維のサイズおよび形状ならびに架橋度は、それから形成される膜の強度、柔軟性および風合いに影響を与えることが知られている。これらのパラメーターは、このフィルムの物理的特性を最適化するために、当業者により調整され得る。

40 【0090】従来技術で周知の非再吸収性膜とは反対に、本発明の抗癒着性膜は、緩やかに生体再吸収性される。抗癒着性フィルムの再吸収性の程度は、その生体吸収期間に反映される。

50 【0091】ここで使用する「生体吸収期間」との用語

(11)

特開平8-257111

19

は、この基質物質の実質的な生体吸収が完了するに要する期間に関し、この時点では、この抗癒着性フィルムは、物理的障壁としては、もはや効率的に機能しない。この生体吸収期間後のある時点では、この抗癒着性フィルムの最初の成分は、完全にまたはほぼ完全に再吸収されて、残留物をほとんどまたは全く残さない。典型的な生体吸収期間は、適応症および適用部位に依存し、10日と90日との間、好ましくは、20日と60日との間、さらに好ましくは、30日と50日との間で、変わり得る。

【0092】本発明の抗癒着性デバイスは、種々の方法を用いて調製され得る。例えば、基質物質および抗癒着性結合剤を含む組成物を、受容組織に適用され得る。抗癒着性組成物を受容組織に適用する前には、この基質物質と抗癒着性結合剤との間の化学反応は、不完全であるか、部分的に完結しているか、または完全に完結している。低粘度で液状の抗癒着性組成物は、例えば、塗布、噴霧または注射により、適用され得る。高粘度でゲル状の抗癒着性組成物は、注入、塗抹または注射により、適用され得る。この抗癒着性組成物は、次いで、一定時間にわたって「硬化」されて、抗癒着性フィルム、および同時に、抗癒着性デバイスが形成され得る。

【0093】ここで使用する「硬化」との用語は、抗癒着性組成物に由来の密着フィルムの形成、および抗癒着性組成物の官能基と受容組織に存在する化合物の官能基との反応の両方を意味し、それにより、抗癒着性デバイスが形成される。硬化は、物理的および化学的な条件（例えば、pH、温度、外來水の使用）を制御すること、ならびに、例えば、官能基を活性化するかまたは不活性化（例えば、クエンチさせる）ための放射線への暴露により、開始され、増大され、または停止され得る。この「硬化」時間は、使用する特定の抗癒着性組成物、および抗癒着性組成物と受容組織との間の必要なまたは所望の共有結合度に従って変えられ得、また手術の拘束期間により、制限され得る。

【0094】ここで使用する「適用する」との用語は、適用し、付着し、移植し、注射する方法など、およびそれらを組み合わせた方法に一般化される。適用方法には、例えば、注入、塗布、塗抹、注射および噴霧が含まれる。抗癒着性組成物が液状なら、好ましい方法には、塗布、注射および噴霧が挙げられる。抗癒着性組成物がゲル状なら、好ましい方法には、注入、塗抹および注射が挙げられる。抗癒着性組成物が、半固体または固体（例えば、膜）であるなら、好ましい適用方法として、被覆（draping）およびテーピング（例えば、フィブリン接着剤を用いた医療用接着テープを使用する）、縫合（例えば、顕微縫合を使用する）が用いられ得るが、好ましい方法は、縫合を含まず、最も好ましい方法は、テーピングを含まない。

【0095】あるいは、この抗癒着性デバイスは、あら

20

かじめ形成した基質物質膜の一面を、抗癒着性結合剤を含む組成物で予備塗装し、引き続いて、この予備塗装した膜を受容組織に適用することにより、調製され得る。この予備塗装した膜は、予備塗装後すぐに適用され得るか、またはこの抗癒着性結合剤は、受容組織に適用する前に、この膜の基質物質と（部分的にまたは完全に）反応され得る。

【0096】さらに他の方法によれば、この抗癒着性デバイスは、受容組織を、（例えば、塗布または噴霧により）、抗癒着性結合剤を含む組成物で予備塗装し、引き続いて、あらかじめ形成した基質物質膜を、この予備塗装した受容組織に適用することにより、調製され得る。同じく、この膜は、受容組織を予備塗装した後、すぐに適用され得るか、または抗癒着性結合剤は、この膜に適用する前に、受容組織と（部分的にまたは完全に）反応され得る。

【0097】さらに他の方法によれば、この抗癒着性デバイスは、受容組織を、（例えば、塗布または噴霧により）、抗癒着性結合剤を含む組成物で予備塗装し、引き続いて、基質物質膜を含むゲル状組成物を、この予備塗装した受容組織に適用することにより、形成され得る。同様に、この抗癒着性フィルムは、受容組織を、（例えば、塗布または噴霧により）、抗癒着性結合剤を含む組成物で予備塗装し、引き続いて、基質物質膜を含む液状組成物を、この予備塗装した受容組織に（これもまた、例えば、塗布または噴霧により）適用することにより、形成され得る。同じく、この抗癒着性結合剤は、基質物質を適用する前に、（部分的にまたは完全に）反応され得る。

【0098】さらに他の方法によれば、この抗癒着性デバイスは、受容組織と反応して共有結合することが意図されている官能基が光活性化されている抗癒着性組成物を用いて、形成される。低粘度の抗癒着性組成物は、例えば、塗布または噴霧により、適用され得る。患者の部位（特に、治療が必要な部位）は、次いで、適当に光照射されて、この抗癒着性組成物が活性化され、それにより、硬化される。実際に、光照射により架橋し得る基質物質（例えば、コラーゲン）を含む抗癒着性組成物に対しては、この硬化誘発方法はまた、この抗癒着性フィルムの機械的特性を改良するのに役立つ場合がある。

【0099】この基質物質は、それ自体、化学的に変性され得る。例えば、多くの基質物質は、所望の物理的特性（例えば、形状、強度、弾性、生体安定性など）を得るために、化学的に架橋され得る。特に、コラーゲンを含む基質物質については、コラーゲン分子は、互いにまたは他の基質分子と架橋され得る。このような架橋は、架橋剤との反応または放射線への暴露により、達成され得る。架橋剤の例には、アルデヒド（例えば、グルタルアルデヒドおよびホルムアルデヒド）、ジビニルスルホン、エポキシド、カルボジイミド、およびイミダゾール

(12)

特開平 8-257111

21

が包含される。他の架橋剤には、米国特許第5,162,430号；第5,324,775号；第5,328,955号；第5,292,802号；および第5,308,889号に記述のように、重合体架橋剤。例えば、多官能的に活性化したポリエチレングリコール（例えば、ジスクシンイミジルポリ（エチレングリコール）グルタレート）が挙げられる。また、他の結合基については、Davisに発行された米国特許第4,179,337号を参照せよ。

【0100】化学的な変性に代えて、またはそれに加えて、この基質物質は、物理的に変性され得、例えば、低粘度液体、ゲル、ペースト、スポンジ（例えば、凍結乾燥による）、または膜（例えば、架橋による）を生じ得る。

【0101】本発明の抗癒着性組成物およびデバイスは、望ましくない癒着（特に、外科的な癒着）の形成を防止するために、広範な適応症に使用され得る。癒着に関連して、ここで使用する「防止する」および「防止」との用語は、検出可能な癒着の形成の完全な防止だけでなく、例えば癒着の量および程度により測定されるような、形成される癒着の低減をも含む。同様に、ここで使用する「治療する」および「治療」との用語は、特に、癒着の形成の防止を意味する。

【0102】本発明の抗癒着性デバイスは、種々の適応症に対して、種々の方法を用いて適用され得る。例えば、胸部の手術では、治療する表面（例えば、手術により外傷が生じた組織に近いが、それと接触している器官の表面）に、低粘度の抗癒着性組成物が噴霧され得る。この様式で、腹膜のライニングの種々の表面が噴霧され、この抗癒着性フィルムが「硬化」され、そして手術が継続されるか、または手術を終了する。この方法では、この抗癒着性フィルムは、この腹膜のライニングと隣接組織との間の癒着の形成を防止する。

【0103】他の例では、腹部手術において、コラーゲン性の膜に、適当な抗癒着性結合剤を塗布し、所定期間にかけて反応させ、引き続いて、手術により外傷が生じた小腸の一部を包むかまたは覆う。この方法では、この抗癒着性フィルムは、この手術部位と、小腸または他の器官の隣接部分または上に重なる部分との間の癒着の形成を防止する。

【0104】さらに他の例では、靱帯または腱組織は、同様に、適当な抗癒着性結合剤をあらかじめ塗布した基質物質膜で包まれ、それにより、この腱または靱帯と、その上に重なる皮膚または表面組織との間の癒着の形成が防止される。

【0105】さらに他の例では、再建手術中において、小さな骨（例えば、手指または足指の骨）の間に、ゲル形状の抗癒着性組成物を塗抹または注射し、それにより、異なる骨間における癒着の形成によって移動が制限されるのを防止する。

【0106】ある場合には、この基質物質が結合する受

22

容組織を変性するか、この受容組織をさらに反応性にずるか、またはこの受容組織上に反応部位を形成することが必要であり得る。例えば、この組織表面に-SH基があるのが望ましく、このような組織上で利用できる官能基がジスルフィド基のとき、これらのジスルフィド(-S-S-)基を、還元剤を用いて、スルフヒドリル(-SH)基に還元することが可能である。このような還元剤の例には、ジチオスレイトール(Clelandの試薬)および2-メルカプトエタノールが包含され、これは、非常に弱い還元剤である。このような還元剤は、本発明の抗癒着性組成物の適用前に、反応性組織に転化すべき組織に、直接適用され得る。

【0107】受容組織の反応性を高める別の方法には、このような受容組織の表面の第一級アミノ基を、スルフヒドリル(-SH)基に転化することがある。例えば、Trautの試薬(2-イミノチオランHCl)は、第一級アミンと反応してスルフヒドリル基を導入できるタンパク質変性試薬であることが知られている。

【0108】上記の還元剤およびTrautの試薬は、本発明の液状の抗癒着性組成物についての上記方法と同じ方法により、この受容組織に適用され得る。さらに、気体状試薬(圧縮気体と上記試薬の1種との配合物)を用いて、この受容組織をさらに反応性にすることが可能なとき、外科医は、この組織表面に気体を「吹きつけて」、この組織をさらに反応性にしつつ、同時に、液体物質による潜在的な妨害を取り除くことができるので、この方法は、特に有利である。

【0109】

【実施例】以下の実施例は、本発明の抗癒着性組成物およびデバイスをいかに作成するかの実施可能な開示および記述を、当業者に提供するために提示しており、本発明者が本発明と見なす範囲を限定することを意図していない。本発明は、最も実用的で好ましい実施態様であると考えられることについて、ここで示され記述されている。しかしながら、本発明の範囲内であって、それらからの逸脱することも作成でき、また当業者は、本開示を読めば、本発明の明らかな改良を想起することが認められる。

【0110】実施例1

「ジスルフィド」基および「スクシンイミジル」基を有する抗癒着性結合剤の使用

Sulfo-LC-SFDP

表題に示した抗癒着性結合剤を含む抗癒着性結合組成物の調製および使用を示すフローチャートを、図1に示す。Sulfo-LC-SFDP(スルホスクシンイミジル-6-[3-(2-ピリジルジチオ)プロピオンアミド]ヘキサノエート、ナトリウム塩、化合物1)を、まず、コラーゲンと反応させる。このSulfo-LC-SFDPのスルホスクシンイミジル基（これは、コラーゲン反応性官能基として作用する）を、およそ7.0のpHで、例えば、リン酸緩衝液中にて、コ

(13)

特開平 8-257111

23

ラーゲンの遊離のアミノ基(-NH₂) (例えば、リジンアミノ酸残基のもの、またはN-末端におけるもの)と反応させて、アミド結合を形成すると、化合物2が生じる。その副生成物であるN-ヒドロキシスクシンイミドは、名目上は非毒性であり、所望により、例えば、洗浄により、除去され得る。この抗癒着性組成物である化合物2を、次いで、受容組織と反応させる。このSulfo-LC-SFDP部分の2-ピリジニルジチオ基(例えば、ジスルフィド結合を有する)は、組織選択性基として作用し、受容組織の化合物(例えば、フィブリンまたは他のスルフィド含有組織高分子)に存在する遊離のスルフィド基(-SH)と反応して、この組織化合物に対してジスルフィド共有結合(-S-S-)を形成する。同じく、この副生成物であるピリジン-2-チオンは、名目上は、非毒性である。

【0111】 Sulfo-LC-SMPT(スルホスクシンイミジル-6-[α -メチル- α -(2-ピリジニルジチオ)トルアミド]ヘキサノエート、ナトリウム塩、化合物3)またはSFDP(N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジニルジチオ)プロピオネート、化合物4)を用いて、同様の結果が得られる。

【0112】実施例2

PEGから誘導した「ジスルフィド」基および「スクシンイミジル」基を有する抗癒着性結合剤

この抗癒着性結合剤の合成経路を示すフローチャートを、図2に示す。ポリエチレングリコール(PEG、分子量は約3,000)1当量を、1-チア-1,2-ピロン(化合物5)1当量と配合し、加熱し、酸条件下にて攪拌すると、化合物6が生じる。この反応条件に依存して、化合物6が生成するように、化合物5上の α -末端基の1個を保護する必要があるかも知れない。このような末端基の保護方法は、当該技術分野で周知であり、ここでは明記しない。

【0113】中間体である化合物6を、次いで、2,2'-ジピリジニルジスルフィド(化合物7)1.2当量と反応させると、ジスルフィド中間体である化合物8が生じる。この中間体である化合物8を、次いで、無水コハク酸1.2当量と反応させると、コハク酸中間体である化合物9が生じる。この中間体である化合物9を、次いで、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(「EDC」; (CH₃)₂NCH₂CH₂CH₂N=C=NCH₂CH₂)3当量と反応させ、そしてスルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド1.2当量を滴下すると、PEG、一官能化されたPEG類、ホモ二官能化されたPEG類、およびヘテロ二官能化されたPEG類を含有する、化合物の混合物が生じる。目的のヘテロ二官能化されたPEG(例えば、抗癒着性結合剤、化合物10)を、次いで、例えば、非水性移動相を有する高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて、分離し、単離し、そして精製し得る。

【0114】実施例1と同様の様式での、この抗癒着性結合剤である化合物10を含む抗癒着性組成物の調製およ

24

び使用を示すフローチャートを、図3に示す。この抗癒着性結合剤である化合物10を、まずコラーゲンと反応させると、抗癒着性組成物である化合物11が生じ、これは、引き続き受容組織と反応して、抗癒着性フィルムを生じる。

【0115】実施例3

「ハロアセチル」基および「スクシンイミジル」基を有する抗癒着性結合剤の使用

Sulfo-SCAB

- 10 表題に示した抗癒着性結合剤を含む抗癒着性結合組成物の調製および使用を示すフローチャートを、図4に示す。Sulfo-SCAB(スルホスクシンイミジル-(4-クロロヨードアセチル)アミノベンゾエート、ナトリウム塩、化合物12)を、まず、コラーゲンと反応させる。このSulfo-SCABのスルホスクシンイミジル基(これは、コラーゲン反応性官能基として作用する)を、およそ7.0のpHで、例えば、リン酸緩衝液中にて、コラーゲンの遊離のアミノ基(-NH₂) (例えば、リジンアミノ酸残基のもの、またはN-末端におけるもの)と反応させてアミド結合を形成すると、抗癒着性組成物である化合物13が生じる。その副生成物であるN-ヒドロキシスクシンイミドは、名目上は非毒性であり、所望により、例えば、洗浄により、除去され得る。この抗癒着性組成物を、次いで、受容組織と反応させる。このSulfo-SCAB部分のハロアセチル基(例えば、ハロアセチル基を有する)は、組織選択性基として作用し、pH5.5から7.5で、受容組織(例えば、フィブリンまたは他のスルフィド含有組織高分子)の化合物に存在する遊離のスルフィド基(-SH)と反応して、この組織化合物に対してスルフィド共有結合(-S-)を形成する。同じく、この副生成物であるハライドイオンは、名目上は、非毒性である。

- 20 30 40 【0116】他のハロアセチル基(例えば、ブロモアセチル基およびクロロアセチル基)も、組織選択性基として使用し得る。ハロアセチル基のスルフィド基(例えば、受容組織化合物に存在するもの)に対する反応性は、ハロゲンの原子数が増加するに従って、上がる。すなわち、ヨードアセチル基は、ブロモアセチル基よりも反応性が高く、ブロモアセチル基は、クロロアセチル基よりも反応性が高い。対照的に、スルフィド基に対するハロアセチル基の選択性は、原子数が増加するにつれて、低下する。すなわち、クロロアセチル基は、ブロモアセチル基よりもスルフィド選択性が高く、ブロモアセチル基は、ヨードアセチル基よりもスルフィド選択性が高い。それゆえ、クロロアセチル基は、スルフィド選択性基として好ましい。さらに、ジハロアセチル基およびトリハロアセチル基も、組織選択性基として使用され得る。

【0117】実施例4

PEGから誘導した「ハロアセチル」基および「ジスルフィド」基を有する抗癒着性結合剤

(14)

特開平8-257111

25

表題に示した抗癒着性結合剤を含む抗癒着性結合組成物の調製および使用を例示するフローチャートを、図5に示す。先に記述の化合物6を、次いで、2,2'-ジピリジリルスルフィド(化合物7)1.2当量と反応させると、ジスルフィド中間体である化合物8が生じる。この中間体である化合物8を、次いで、ヨードアセチル酸クロライド化合物($\text{CH}_3\text{X}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ (化合物14))と反応させると、目的のヘテロ二官能化されたPEG(化合物15)を含む、化合物の混合物が生じ、これを、次いで、例えば、非水性移動相を有する高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて、分離し、単離しそして精製し得る。

【0118】ヨードアセチル形の抗癒着性結合剤である化合物15を含む抗癒着性組成物の調製および使用を示すフローチャートを、図6に示す。この抗癒着性結合剤である化合物16を、まずコラーゲンと反応させると、抗癒着性組成物である化合物17が生じ、これは、引き続き受容組織と反応して、抗癒着性フィルムを生じる。

【0119】実施例5

「マレイミシル」基および「スクシンイミシル」基を有する抗癒着性結合剤の使用

Sulfo-SMCC

表題に示した抗癒着性結合剤を含む抗癒着性結合組成物の調製および使用を示すフローチャートを、図7に示す。Sulfo-SMCC(スルホスクシンイミシル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサノ-1-カルボキシレート、ナトリウム塩、化合物18)を、まず、コラーゲンと反応させる。このSulfo-SMCCのスルホスクシンイミシル基(これは、コラーゲン反応性官能基として作用する)を、およそ7.0のpHで、例えば、リン酸緩衝液中にて、コラーゲンの遊離のアミノ基($-\text{NH}_2$)(例えば、リジンアミノ酸残基のもの、またはN-末端におけるもの)と反応させてアミド結合を形成すると、抗癒着性組成物である化合物19が生じる。その副生成物であるN-ヒドロキシスクシンイミドは、名目上は非毒性であり、所望により、例えば、洗浄により、除去され得る。この抗癒着性組成物である化合物19を、次いで、受容組織と反応させる。このSulfo-SMCC部分のマレイミシル基(例えば、 α, β -不飽和カルボニル基を有する)は、組織選択性基として作用し、その α -位置にて、受容組織の化合物(例えば、フィ

【0120】Sulfo-SMCC(スルホスクシンイミシル-4-(p-マレイミドフェニル)ブチレート、化合物20)を用いて、同様の結果が得られる。

【0121】実施例6

「ジニトロフェニルエステル」基および「ニトロビニル」基を有する抗癒着性結合剤の使用

26

DNFNB

表題に示した抗癒着性結合剤を含む抗癒着性結合組成物の調製および使用を示すフローチャートを、図8に示す。DNFNB(2,4-ジニトロフェニル-p-(β -ニトロビニル)ベンゾエート、化合物21)を、まず、コラーゲンと反応させる。このDNFNBの2,4-ジニトロフェノキシ基(これは、コラーゲン反応性官能基として作用する)を、およそ6.0~7.5のpHで、コラーゲンの遊離のアミノ基($-\text{NH}_2$)(例えば、リジンアミノ酸残基のもの、またはN-末端におけるもの)と反応させてアミド結合を形成すると、抗癒着性組成物である化合物22が生じる。その副生成物である2,4-ジニトロフェノキシドは、名目上は非毒性であり、所望により、例えば、洗浄により、除去され得る。この抗癒着性組成物である化合物22を、次いで、受容組織と反応させる。このDNFNB部分のニトロビニル基(例えば、活性化した二重結合を有する)は、組織選択性基として作用し、このニトロ基に対して α -位置の炭素にて、受容組織の化合物(例えば、フィブリンまたは他のスルフィド含有組織高分子)に存在する遊離のスルフィド基($-\text{SH}$)と反応して、この組織化合物に対してスルフィド共有結合($-\text{S}-$)を形成する。

【0122】実施例7

「アジド」基および「ハロアセチル」基を有する抗癒着性結合剤の使用

ASIB

表題に示した抗癒着性結合剤を含む抗癒着性結合組成物の調製および使用を示すフローチャートを、図9に示す。ASIB(1-(p-アジドサリチルアミド)-4-(ヨードアセトアミド)ブタン、化合物23)を、まず、コラーゲンと反応させる。このASIBのアジド基(これは、コラーゲン反応性官能基として作用する)を、熱活性化または光活性化すると、高い反応性の-N基(および副生成物である窒素気体)が生じ、これは、コラーゲンに存在する化学結合(例えば、 $\text{C}-\text{H}$ および $\text{C}=\text{C}$ が挙げられる)と反応して、第二級アミン結合($-\text{NH}-$)を形成する(抗癒着性組成物である化合物24を生じる)か、またはコラーゲンに存在する炭素-炭素二重結合($\text{C}=\text{C}$)と反応して、環状アジリジン様結合(例えば、 $-\text{N}[-\text{C}-\text{C}-]$)を形成する。抗癒着性組成物である化合物24を、次いで、受容組織と反応させる。このASIB部分のヨードアセチル基(例えば、ハロアセチル基を有する)は、組織選択性基として作用し、5.5~4.5のpHで、受容組織の化合物(例えば、フィブリンまたは他のスルフィド含有組織高分子)に存在する遊離のスルフィド基($-\text{SH}$)と反応して、この組織化合物に対してスルフィド共有結合($-\text{S}-$)を形成する。同じく、この副生成物であるヨードイodonは、名目上は、非毒性である。他のハロアセチル基(例えば、プロモアセチル基およびクロロアセチル基)も、組織選択性基として使用し得る。

【0123】さらに他の抗癒着性結合剤であるAPDP(N-

(15)

特開平8-257111

27

[4-(p-アジドサリチルアミド)ブチル]-3'-(2'-ヒリジルジチオ)プロピオンアミド、化合物25)(これは、「ジスルフィド」基および「アジド」基を有する)も、同様の様式で使用され得、上記の他のジスルフィド基およびアジド基に対する結果と同様の結果が得られる。

【0124】

【発明の効果】外科的な癒着を防止するために有用な抗癒着性フィルムが開示される。これらのフィルムは基質物質(例えば、コラーゲン)およびヘテロ二官能性抗癒着性結合剤を含有し、ここで基質物質は結合剤を介して患者の体内の受容組織に共有結合する。好ましい結合剤は基質反応性官能基および組織選択性官能基を含有する。このようなフィルムを形成するために有用な抗癒着性組成物もまた開示される。

【0125】本発明によれば、癒着の形成を防止する組成物および方法が提供される。さらに、本発明によれば、再吸収性であり、従って、除去のための外科的な関与を必要としない新規な癒着防止剤が提供される。また、本発明によれば、抗癒着性フィルムの形状での癒着防止剤が提供され、このフィルムは、取付や移動防止のための機械的な手段(例えば、縫合または接着テープ)の必要性が低い。またはそれらを必要としない。さらに、本発明によれば、抗癒着特性と組み合わせて、負傷治療および出血防止の機能を有する、新規な抗癒着性フィルムが提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、コラーゲン、および抗癒着性結合剤であるSulfo-LC-SPDPを含有する抗癒着性組成物の調製

28

および使用を例示するフローチャートである。

【図2】 図2は、スルホスクシンイミジル基およびジスルフィド基を有するPEG-由来の抗癒着性結合剤の調製のための合成経路を例示するフローチャートである。

【図3】 図3は、コラーゲン、および図2で示したPEG-由来の抗癒着性結合剤を含有する抗癒着性組成物の調製および使用を例示するフローチャートである。

【図4】 図4は、コラーゲン、および抗癒着性結合剤であるSulfo-SCABを含有する抗癒着性組成物の調製および使用を例示するフローチャートである。

【図5】 図5は、ハロアセチル基およびジスルフィド基を有するPEG-由来の抗癒着性結合剤の調製のための合成経路を例示するフローチャートである。

【図6】 図6は、コラーゲン、および図5で示したPEG-由来の抗癒着性結合剤を含有する抗癒着性組成物の調製および使用を例示するフローチャートである。

【図7】 図7は、コラーゲン、抗癒着性結合剤であるSulfo-SMCC、およびそのアナログ化合物であるSulfo-SMFBを含有する抗癒着性組成物の調製および使用を例示するフローチャートである。

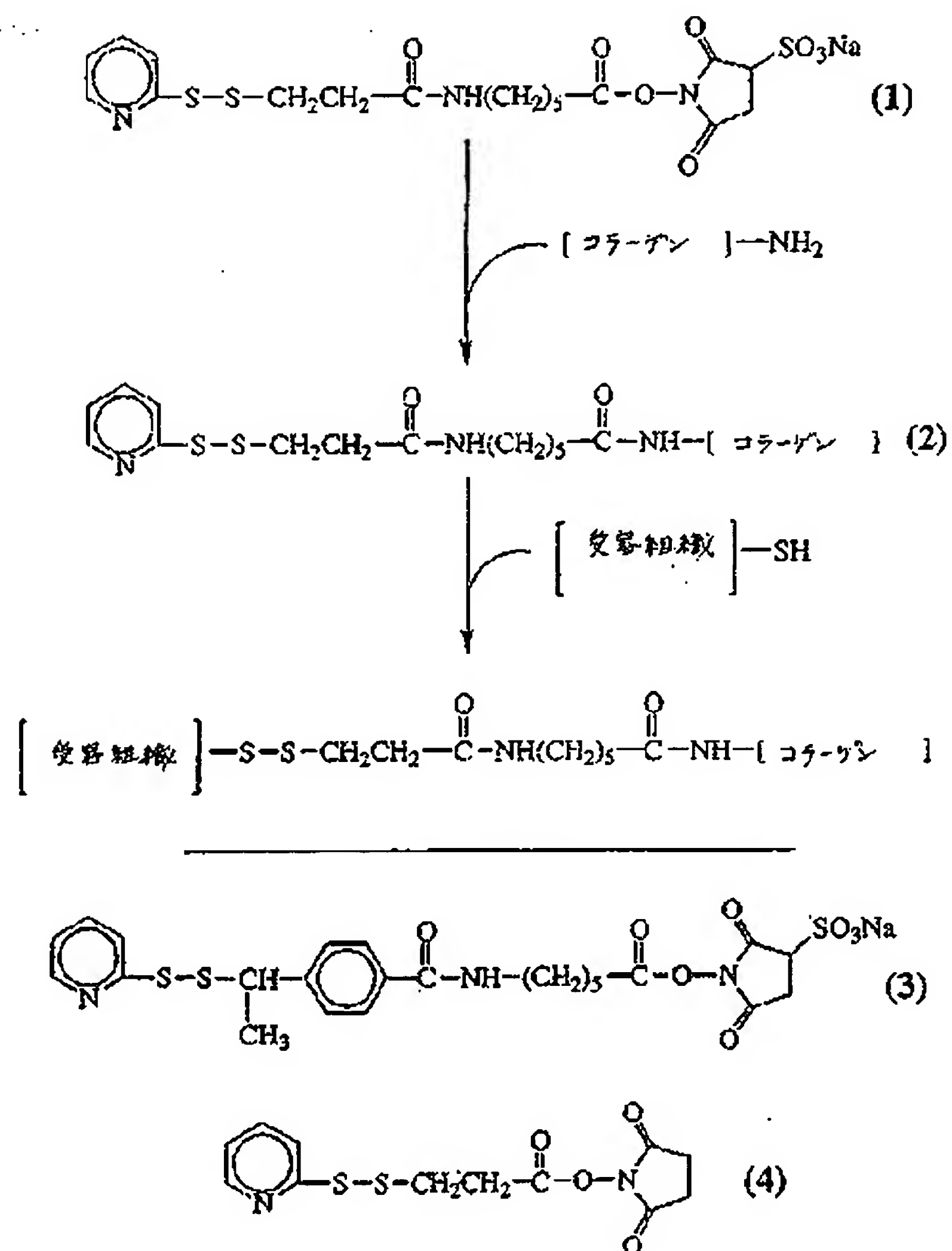
【図8】 図8は、コラーゲン、および抗癒着性結合剤であるDNPAVBを含有する抗癒着性組成物の調製および使用を例示するフローチャートである。

【図9】 図9は、コラーゲン、抗癒着性結合剤であるASIB、およびそのアナログ化合物であるAFDPを含有する抗癒着性組成物の調製および使用を例示するフローチャートである。

(15)

特開平8-257111

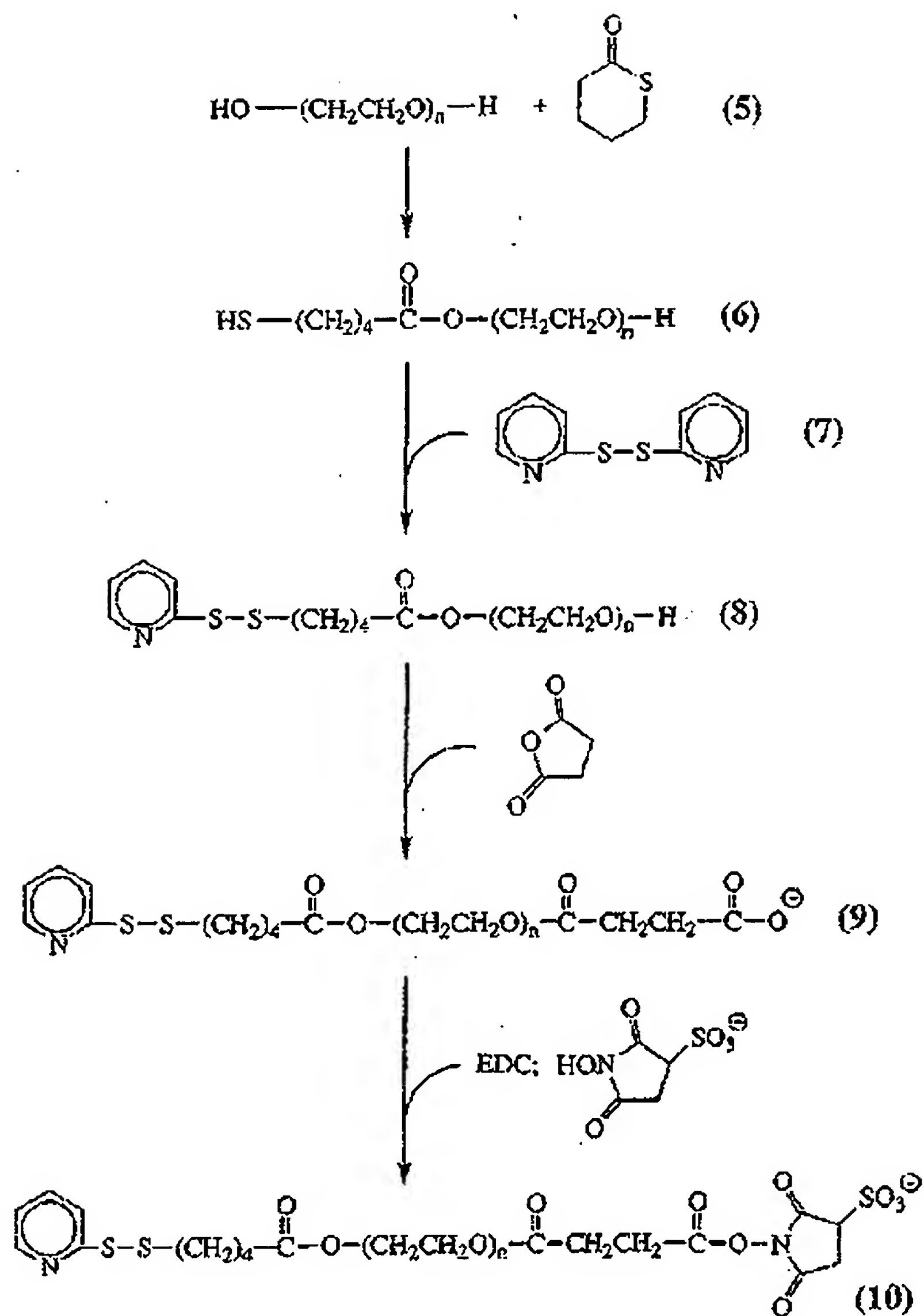
【図1】



(17)

特開平 8 - 2 5 7 1 1 1

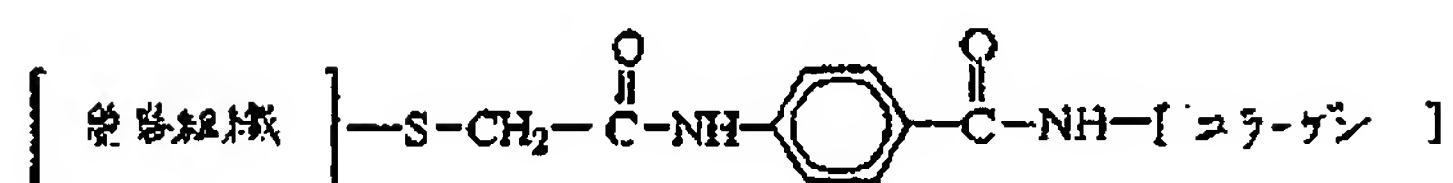
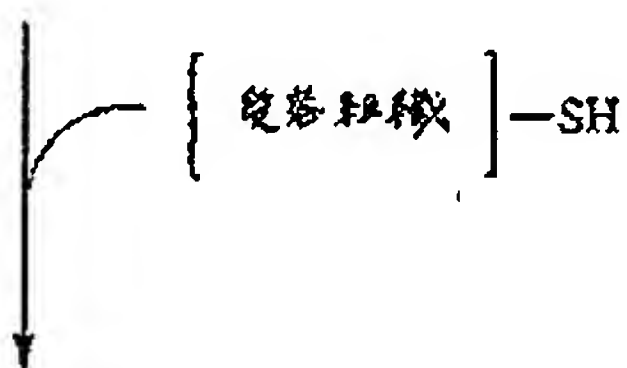
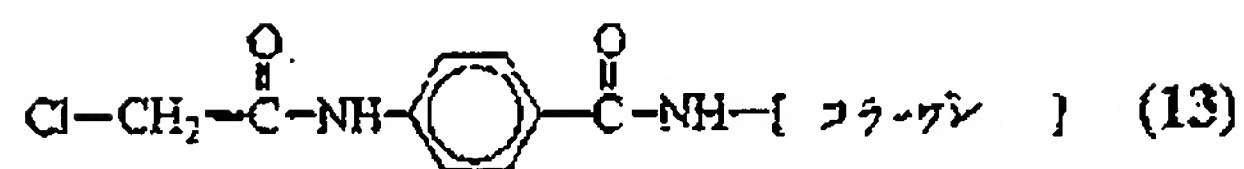
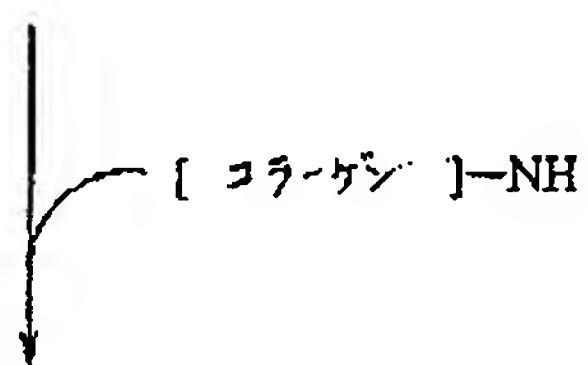
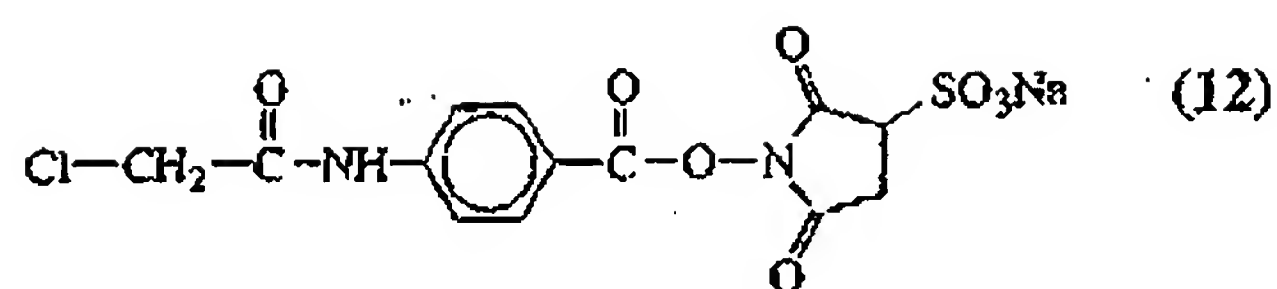
【図 2】



(19)

特開平8-257111

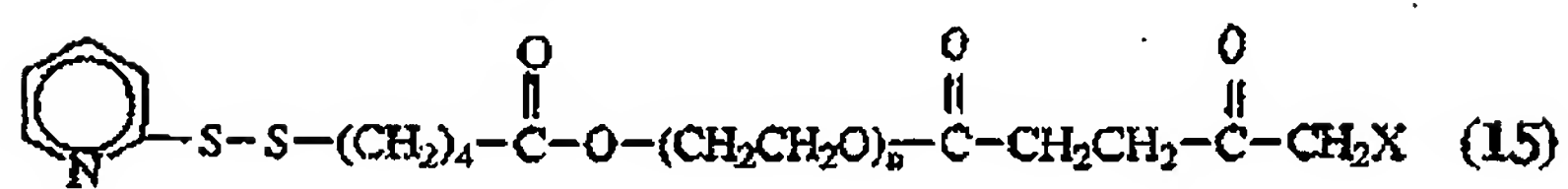
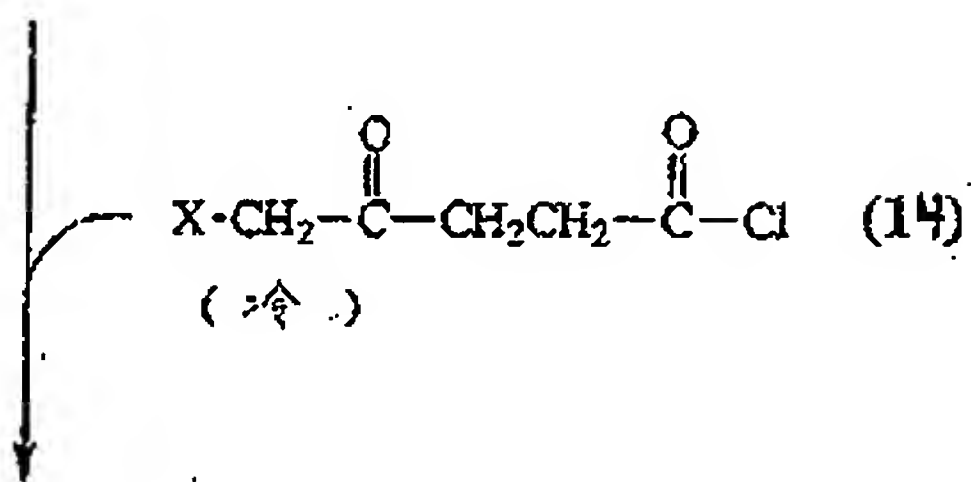
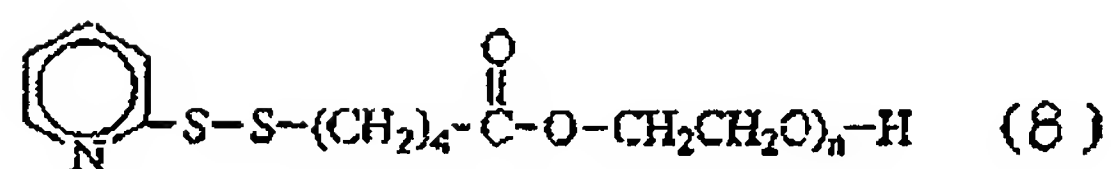
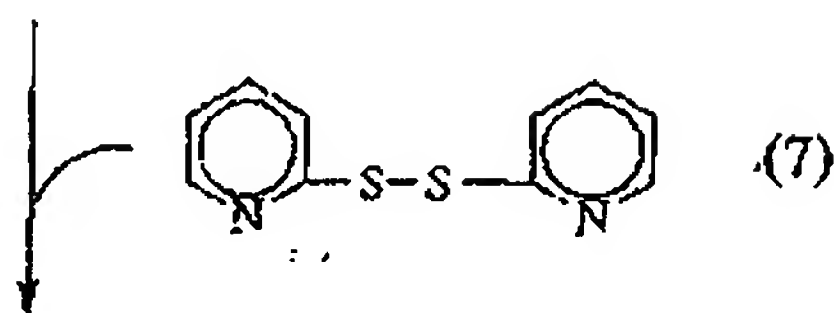
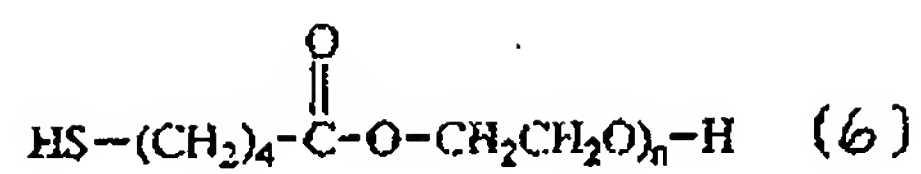
【図4】



(20)

特開平 8-257111

【図5】

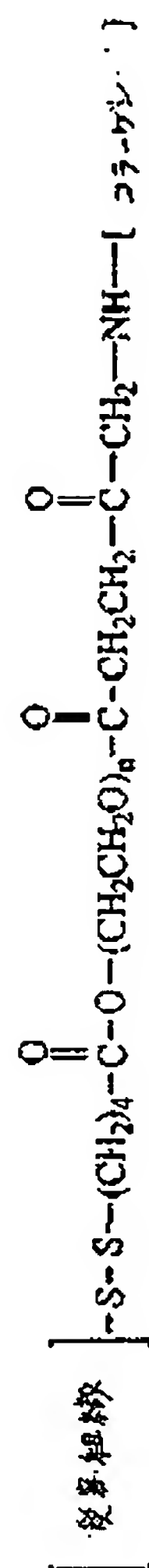
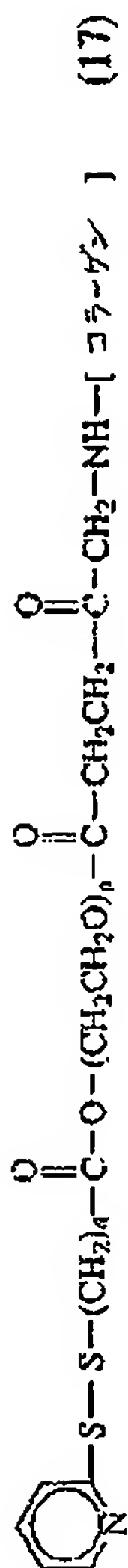
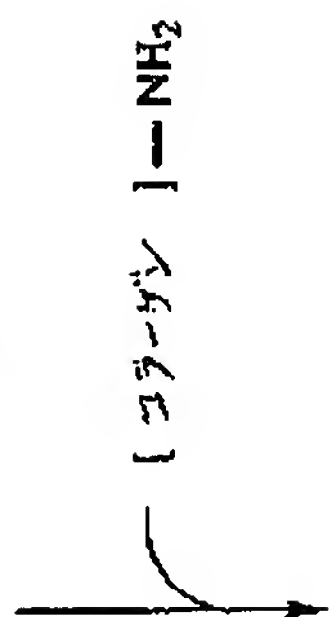
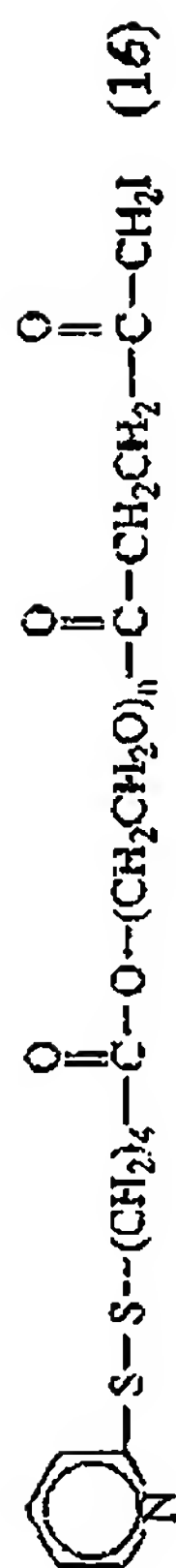


$\text{X} = \text{I, Br, Cl}$

特開平8-257111

(21)

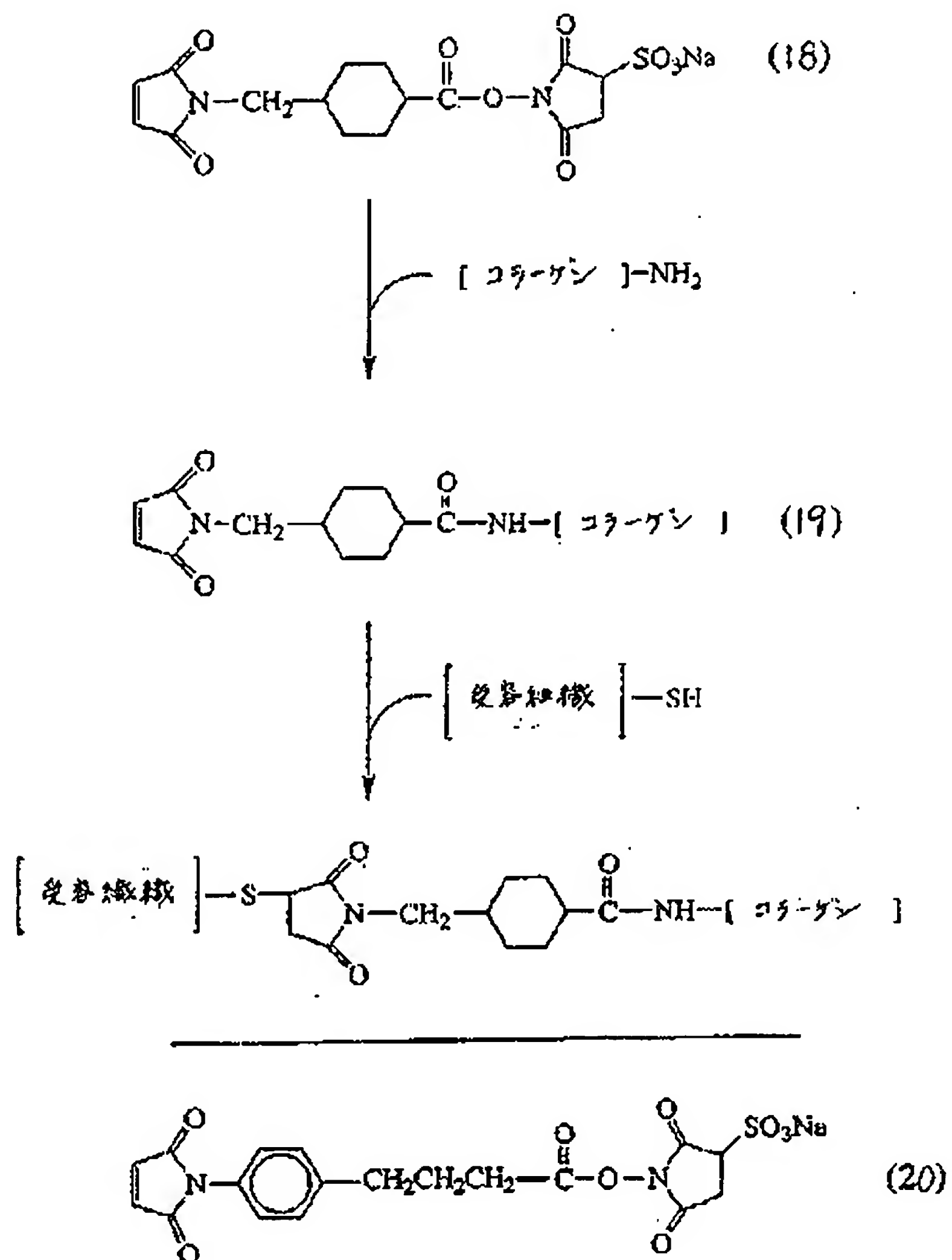
【図6】



(22)

特開平 8-257111

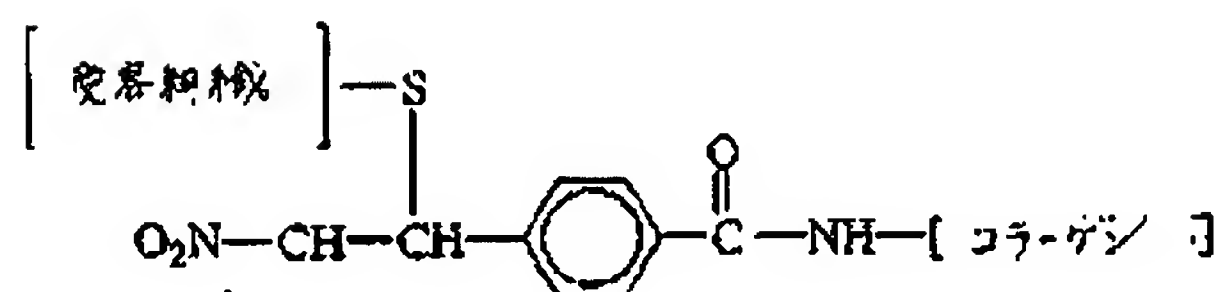
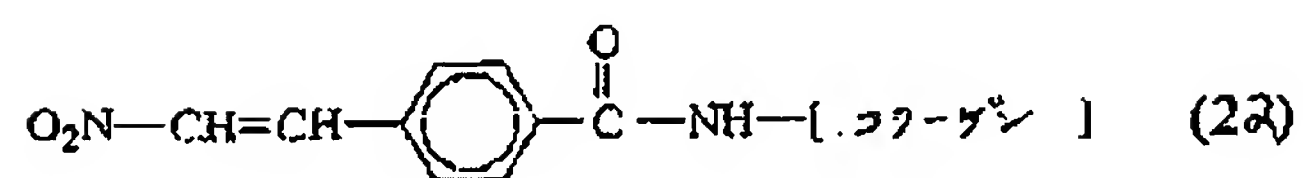
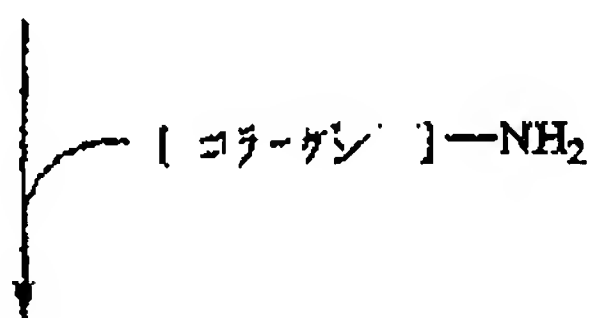
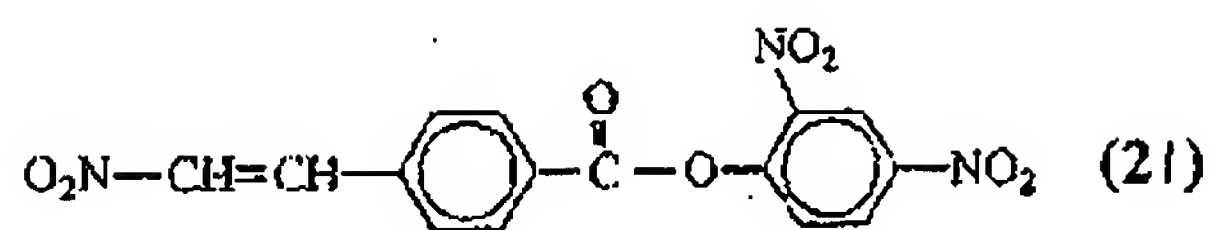
【図 7】



(23)

特開平8-257111

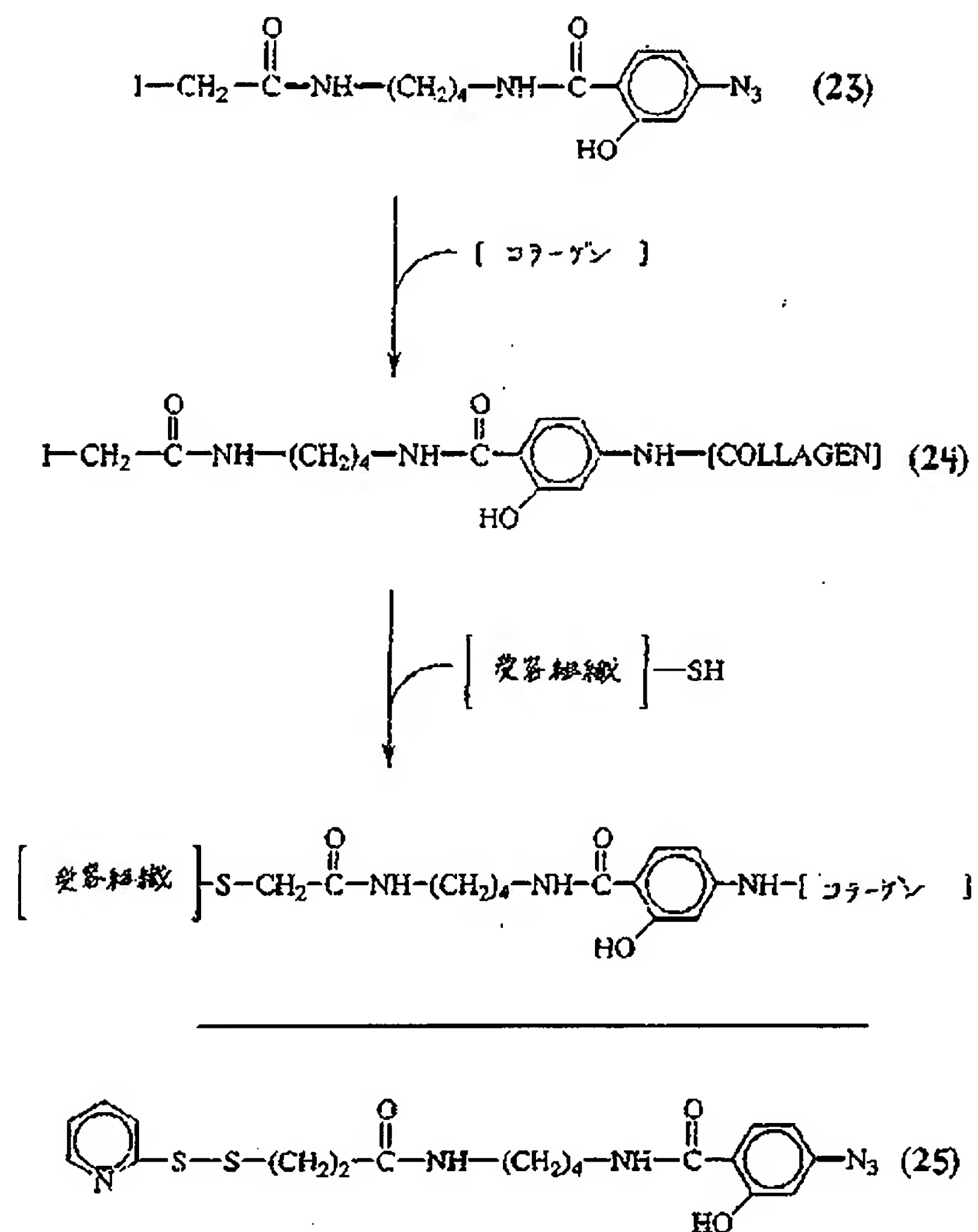
【図8】



(24)

特開平8-257111

【図9】



フロントページの続き

(72)発明者 ジョージ エイチ. チュ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 95014,
 カバーティノ、ミラ ビスタ アベニュー
 10530

(72)発明者 フランク エイ. デルストロ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002,
 ベルモント、デコベン アベニュー 2517
 (72)発明者 ウォーンザ エム. リー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306,
 バロ アルト、ラドナ アベニュー 3845